

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/148746>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

DE
NIET-EPILEPTISCHE
MYOCLONIEËN

EEN BIJDRAGE TOT DE NADERE KENNIS
VAN DE MYOCLONIEËN

C. W. G. M. FRENKEN

DE
NIET-EPILEPTISCHE
MYOCLONIEËN
Een bijdrage tot de nadere kennis
van de Myoclonieën

PROMOTOR: PROF. DR. J. J. G. PRICK

CO-REFERENT: DR. J. J. KORTEN

DE NIET-EPILEPTISCHE MYOCLONIEËN

EEN BIJDRAGE TOT DE NADERE KENNIS
VAN DE MYOCLONIEËN

PROEFSCHRIFT
TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. A. J. H. VENDRIK,
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DECANEN
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP 30 SEPTEMBER 1977, DES MIDDAGS TE 4.00 UUR.

door
CORNELIS WILLEM GERARD MARIA FRENKEN
geboren te Ell.

Drukkerij Piet Smits, Tilburg.

ter herinnering aan mijn vader,
voor mijn moeder, Marianne,
Remco, Guido en Arlette.

INHOUD

Hoofdstuk I	Inleiding	9
Hoofdstuk II	Begripsomschrijving	12
Hoofdstuk III	Indelingen van myoclonieën	14
Hoofdstuk IV	Anatomische beschouwingen	27
Hoofdstuk V	Neurofysiologische beschouwingen	33
Hoofdstuk VI	Essentiele myoclonieën	43
	A. Inleiding	43
	B. Familiäre essentiele myoclonieën	50
	C. Beschrijving van een waarneming gedaan bij een patiënt met essentiele myocloniën	61
Hoofdstuk VII	Palatummyoclonieën	65
Hoofdstuk VIII	Skeletspiermyoclonieën	82
	A. Inleiding	82
	B. Beschrijving van patiënten	83
	C. Literatuur	101
	D. Discussie	105
Hoofdstuk IX	Spinale myoclonieën	109
	A. Spinale myoclonieën	109
	B. Myoclonieën van spinale oorsprong	122
Hoofdstuk X	Een voorstel voor het noodzakelijke klinische onderzoek van patienten met myoclonieën	138
Hoofdstuk XI	Therapie	142
Hoofdstuk XII	Samenvatting	153
Hoofdstuk XIII	Summary	161
Hoofdstuk XIV	Résumé	168
Hoofdstuk XV	Literatuur	176

INLEIDING

In 1972 zagen we een jongeman, bij wie op klinische gronden vroeger de diagnose spierdystrofie was gesteld. Bij herhaald onderzoek vielen naast vooral proximaal gelocaliseerde, paretische, hypotrofische en hypotone spieren, lieftaaldelijk optredende, flitsende, abrupte schokken op, soms wel, soms niet tot een beweging over 'n gewricht voerend. We hadden de indruk dat het totale klinische beeld meer passend was bij een aandoening van de voorhoorncellen dan bij een myopathisch lijden. De schokken leken ons als myoclonieën geduid te moeten worden. We gaan op deze casus verder in bij de bespreking van de spinale myoclonieën.

De belangstelling voor myoclonieën was toen gewekt en bij het bestuderen van de literatuur werd al snel duidelijk dat het aantal mededelingen over spinale myoclonieën bijzonder spaarzaam was. Al lezend viel bovendien op dat er weliswaar een aanzienlijke hoeveelheid literatuur over myoclonieën bestond, doch dat er nauwelijks sprake was van communis opinio betreffende de indeling, aetiologie, pathofysiologie, kliniek en therapie. Zelfs wanneer men myoclonieën als symptomen wil zien, is het voor een neuroloog teleurstellend zo weinig ordening aan te treffen.

In betrekkelijk korte tijd zagen we in verhouding tot in de literatuur bekende gevallen een vrij groot aantal patienten met myoclonieën van waarschijnlijk spinale oorsprong, terwijl we tevens een familie aantroffen, waar myoclonieën zeer veel voorkwamen. We besloten uitgaande van deze patienten te proberen meer inzicht te verkrijgen in het boeiende geheel van de myoclonieën. Al snel bleek dat er één type bijzonder intensief bestudeerd was, zowel klinisch als pathologisch-anatomisch. Er sprake van eenheid, de topografische diagnostiek was duidelijk, terwijl er ook differentieel diagnostisch geen grote problemen bestonden. Deze groep van palatum myoclonieën, al of niet vergezeld van skeletspiermyoclonieën leek met de ons bekende gevallen van spinale en essentiële myoclonieën bijzonder geschikt om als uitgangspunt te functioneren voor een studie over myoclonieën. Geleidelijk werd het duidelijk dat bepaalde gedeelten van de lagere hersenstam van essentieel belang waren om myoclonieën te doen ontstaan. Het verdere zoeken was er toen onder meer op gericht.

na te gaan of ook de myoclonieën vergezeld of gecombineerd met epilepsie teruggevoerd konden worden op 'n localisatie in de stam, met inachtneming van de uitgebreide efferente en afferente verbindingen. De vragen die we ons stelden waren velerlei:

- Is er niettegenstaande de diversiteit van de klinische beelden waarbij myoclonieën voorkomen en het brede spectrum van de verschijningsvorm van myoclonieën toch een gemeenschappelijke anatomische en neurofysiologische basis te vinden ter verklaring van het optreden ervan?

- Is er rekening houdende met kliniek, electro encephalo- en myografie, aard, vorm en localisatie van de myoclonieën, pathologische anatomie, prognose en therapie een zinvolle indeling van de myoclonieën mogelijk, op basis waarvan in de neurologische kliniek te werken valt?

- Kan, hiervan uitgaande, een onderzoekschema geadviseerd worden?

- Is het optreden van een olivahypertrofie voldoende om palatummyoclonieën te doen ontstaan? Zo ja, wat is dan de verklaring voor het niet optreden van myoclonieën bij pathologisch-anatomisch geverifieerde gevallen van olivahypertrofie? Zo nee, aan welke voorwaarden moet dan nog meer voldaan zijn?

- Hoe dienen gevallen van palatummyoclonieën en/of skeletspiermyoclonieën zonder olivahypertrofie verklaard te worden?

- Is er plaats voor de zogenaamde essentiële myoclonieën als ziektebeeld?

- Zijn er naast myoclonieën op basis van organische laesies ook soorten die als functioneel beschouwd moeten worden?

- Zijn myoclonieën altijd pathologisch?

Tijdens de studie zou blijken dat er steeds nieuwe vragen opkwamen en dat in lang niet alle gevallen een volledig bevredigende oplossing mogelijk was. We willen trachten enerzijds door het overzicht van de literatuur, anderzijds door eigen casuïstiek een bijdrage te leveren aan de kennis over het boeiende fenomeen van de myoclonieën.

Wat betreft de myoclonieën met electro encephalografisch afwijkingen hebben wij ons tot een literatuurstudie beperkt, waarin bovendien niet naar volledigheid is gestreefd. Deze soort myoclonieën had alleen onze aandacht in zoverre het nodig was om tot een indeling van myoclonieën te komen en bij onze pogingen een anatomische, neurofysiologische basis op het spoor te komen. De gegevens uit de literatuur over palatum- en skeletspiermyoclonieën, spinale en essentiële myoclonieën zijn veel uitgebreider nagegaan. De nadruk van ons onderzoek ligt duidelijk op de kliniek.

De studie bestaat uit de volgende delen:

Na het definiëren van enkele begrippen wordt aandacht besteed aan

de bestaande indelingen waarna een voorstel tot een indeling van de myoclonieën wordt gedaan. Een tweetal hoofdstukken over anatomie en neurofysiologie sluiten het algemene gedeelte af. Vervolgens komen de essentiële myoclonieën aan de orde. Behalve een overzicht van de literatuur zullen we onze waarnemingen bij een familie bespreken en een solitaire casus presenteren. De familie was eerder onderwerp van een publicatie, in samenwerking met J. J. Korten, S. L. H. Notermans, F. J. M. Gabreëls en E. M. G. Joosten in *Brain* (1974). De palatum- en skeletspiermyoclonieën vormen het volgende onderwerp.

De literatuurstudie wordt aangevuld met een eigen geval met pathologisch-anatomische bevindingen. Dit geval wordt binnenkort nog gepubliceerd in samenwerking met J. L. Slooff en H. H. J. Jaspars.

Beschrijvingen van een tweetal patienten met skeletspiermyoclonieën, van wie geen pathologisch-anatomische onderzoeken voorhanden zijn, zijn in dit hoofdstuk opgenomen. Tenslotte volgt het onderwerp waarmee deze studie eigenlijk begon: de spinale myoclonieën. Dit hoofdstuk bestaat uit een tweetal herpublicaties van reeds gepubliceerde artikelen in *Clinical Neurology and Neurosurgery*, resp. in 1974 in samenwerking met J. J. Korten, F. J. M. Gabreëls en E. M. G. Joosten en in het voornoemde tijdschrift in 1976 in samenwerking met S. L. H. Notermans, J. J. Korten en M. W. I. M. Horstink. Aan dit hoofdstuk zijn beschrijvingen toegevoegd van een viertal patienten, die onderzocht werden in het St. Elisabeth-ziekenhuis in Tilburg in samenwerking met collega J. H. van Luyk. Terugkerend naar een meer algemeen overzicht volgen dan nog beschouwingen over een onderzoek-schema en therapie, terwijl samenvattingen en literatuur verwijzingen de studie besluiten.

Tenslotte is een verantwoording van de gekozen titel wel gewenst. Binnen het grote geheel van de myoclonieën is gekozen voor een studie van een aantal vormen, die algemeen als niet samengaan met klinische symptomen van epilepsie, beschouwd worden.

Herhaaldelijk komen de epileptische myoclonieën wel ter sprake, doch zij vormen voor ons nu nog niet het onderwerp van studie. Wij zijn er ons van bewust dat de titel „De niet-epileptische myoclonieën”, aan kritiek onderhevig kan zijn, daar niet alle niet-epileptische myoclonieën even uitvoerig besproken worden. De toevoeging niet-epileptisch wijst op het niet aanwezig zijn van klinische en/of electro-encephalografische verschijnselen van epilepsie.

BEGRIPSOMSCHRIJVING

De term myoclonus werd voor het eerst gebruikt door Seeligmüller (1886), doch hij verwees in zijn artikel naar Friedreich (1881) die de naam paramyoclonus multiplex invoerde. Het woord is afgeleid uit het Griekse mus: spier en klonos: heftige beweging en para in de betekenis van beiderzijds. De term paramyoclonus wordt vrijwel niet meer gebruikt in de huidige literatuur. Vele jaren waren het vooral Franstalige neurologen, die uitvoerige studies publiceerden over myoclonieën. Vele definities zijn in de loop der jaren gebruikt.

In deze studie zullen we onder myoclonieën verstaan: herhaaldelijk optredende, onwillekeurige, snelle, abrupte, kortdurende kontrakties van een gedeelte van een dwarsgestreepte spier, een dwarsgestreepte spier of groep dwarsgestreepte spieren.

Het onderscheid met de tremor is mogelijk niet zozeer door de meestal snellere frequenties en de ritmiciteit alswel door het alternerend aanspannen van agonisten en antagonisten, wijzend op een intacte reciproque innervatie. De overgang enerzijds naar de pseudo-fasciculaties en fasciculaties, anderzijds naar de chorea en het ballisme kan vloeiend zijn. Het optreden van spieratrofie sluit het optreden van myoclonieën niet uit.

Men spreekt van elementaire myoclonieën wanneer tijdens de myoclonie geen zichtbare beweging over een gewricht optreedt, terwijl wanneer dit wel gebeurt het adjectief complex gebezigd wordt; parcellair wijst op het partieel meedoen van een spier. Bij de moeilijk te catalogiseren gevallen van onwillekeurige bewegingen is het in combinatie ermee optreden van de gemakkelijk zichtbare en te duiden elementaire myoclonieën 'n aanwijzing om te denken aan myoclonieën. Het in combinatie optreden van elementaire en parcellaire myoclonieën maakt een onderscheid mogelijk met tics. De bewegingen optredend tijdens het clonische stadium van een gegeneraliseerd convulsief insult worden, hoewel ze voldoen aan de definitie, van oudsher niet tot de myoclonieën gerekend. Men zou de definitie kunnen aanvullen met: voor zover deze bewegingen optreden bij niet veranderd bewustzijn. Wij verkiezen deze uitbreiding niet, daar er dan onduidelijkheid zou kunnen ontstaan wat betreft de inslaap- en nachtelijke myoclonieën. De bewegingen bij Jackson epilepsie worden

niet, die bij epilepsia partialis continua meestal wel tot de myoclonieën gerekend. De infantiele spasmen (infantile spasms, spasmes en flexion, Blitz- Nick- und Salaamkrämpfe) worden nu eens wel dan weer niet tot de myoclonieën gerekend. Naast de reeds genoemde adjectieven zal men nog frequent aantreffen: ritmisch of dysritmisch, continu of intermitterend optredend, synchroon of asynchroon in diverse spieren, symmetrisch of asymmetrisch, focaal, gelocaliseerd of gegeneraliseerd, tijdens de slaap blijvend of verdwijnend, stimulus sensitief of ongevoelig, vooral in rust, bij houding, in actie of bij intentionele bewegingen optredend (houdings-, actie- en intentiemyoclonieën) en tenslotte al of niet in combinatie en/of samenhang met klinisch epileptische manifestaties optredend.

Reeds vele jaren is het duidelijk dat de myoclonieën meestal een meer of minder belangrijk symptoom zijn, soms deel uitmaken van een syndroom en slechts zelden te beschouwen zijn als morbus sui generis.

INDELINGEN VAN MYOCLONIEËN

In de literatuur treft men vele indelingen van myoclonieën aan, waarvan geen enkele als volledig bevredigend beschouwd wordt.

Krebs (1952) en na hem Gastaut (1968) geven een vooral semio-logische indeling gebaseerd op de reeds eerder genoemde secundaire en klinisch zichtbare kenmerken van myoclonieën.

Er wordt ingedeeld op basis van

1. uitgebreidheid: „myoclonies parcellaires, segmentaires et massives”.
2. verdeling in de tijd: intermitterend of permanent optredend, met nog een onderverdeling in continu en gegroepeerd naast ritmisch en dysritmisch, snel, langzaam en periodiek.
3. voorwaarden waaronder de myoclonieën ontstaan: spontaan of geprovoceerd: door spieractiviteit zoals houdings-, actie- en intentiemyoclonieën; door optische of acoustische stimuli, door extero- en propioceptieve prikkels, met daarnaast nog faciliterende en inhiberende factoren als ontwaken, slapen en emoties.

Gastaut en Rémond (1952) geven een op het electroencephalogram (EEG) gegroundveste indeling. De gegeneraliseerde bilaterale myoclonus wordt onderscheiden in:

1. Op het EEG worden polypieken en soms enkele langzame golven gezien terwijl het electromyogram (EMG) een hypersynchrone korte ontlading, welke doet denken aan een peesreflexregistratie laat zien. De relatie EEG en EMG kan wisselen. Men kan pieken aantreffen zonder EMG activiteit, dan wel een wisselend temporeel verband; pieken kunnen aan spieractiviteit vooraf gaan, ermee synchroon zijn of daarna optreden. De aard en localisatie van de myoclonieën kan sterk variabel zijn. Deze soort komt voor bij myoclonus en myoclonische epilepsie, bij Ramsay Hunt syndromen, bij cerebrale anoxie, bij intoxicaties met methylbromide.
2. Het EEG toont piekgolfvarianten met veel sterkere wisselingen dan onder 1 en veelal is de achtergrondactiviteit veel meer gestoord, hoewel ook bij 1 reeds ernstige stoornissen voorkomen.
Het EMG kan twee soorten ontladingen vertonen: of een ontlading gelijk aan die onder 1 beschreven of in de vorm van intermitterend

optredende interferentiepatronen. De twee vormen kunnen in combinatie of achtereenvolgens voorkomen. Ze kunnen optreden zonder EEG-correlaat of niet optreden terwijl er wel EEG-ontladingen bestaan. Ze treden vooral op bij jeugdige kinderen met meestal een ernstig gestoord cerebrum door perinatale oorzaken of encephalitis. Deze vorm zou kunnen overgaan in de vorm onder 1 beschreven.

3. Het EEG toont paroxysmen van langzame golven, vaak pseudoritmisch optredend bij een ernstig vertraagde achtergrondactiviteit. Evenals bij groep 2 zijn deze ontladingen bijzonder weinig stimulusgevoelig in tegenstelling tot 1. Het EMG toont het beeld van de intermitterend optredende interferentiepatronen zoals in een aantal gevallen onder 2 genoemd. Ze treden op bij subacute scleroserende panencephalitis.

De auteurs onderscheiden daarnaast unilaterale vormen met optreden van ofwel pieken in de contralaterale regio Rolandi, vaak 10-15/sec. ofwel andere veranderingen in hetzelfde gebied ofwel zonder EEG-correlaat. Tot deze groep wordt de epilepsia partialis continua gerekend.

Naast de reeds genoemde indelingen geeft Gastaut (1968) nog een meer nosologische indeling met nog sterk semiologische inslag.

Onderscheiden worden:

A. Physiologische Myoclonieën

1. parcellaire myoclonieën in de slaap
2. inslaapmyoclonieën van De Lisi (1932), gedurende slaapfase I met en zonder REM. Deze myoclonieën treden hoofdzakelijk in de kleine spieren van de extremiteiten op en er is geen EEG-correlaat.
3. de myoclonieën die gedurende enkele minuten optreden in vermoeide of ontspannende spieren, ook hier wordt geen EEG-correlaat gevonden.
4. de zogenaamde „sursaut” van de Franse neurologen. Deze myoclonieën hebben het karakter van een verrassing door een sensorische prikkel. Er is geen EEG-correlaat. Wanneer ze in zeer sterke mate optreden wordt gesproken van hyperekplexia (Gastaut en Villeneuve, 1967). Ze kunnen zowel 's nachts als overdag optreden. Symonds (1953) spreekt van nocturnal myoclonus.

B. Myoclonische Syndromen

B,I Spontaan optredende naast B,II. Geprovoceerd optredende myoclonieën.

B,I,1 Intermitterend optredende myoclonieën.

B,I,1,a. Naast spontaan en intermitterend zijn de myoclonieën bilateraal, synchroon en complex met als verdere onderverdeling

– met een duur van 50 tot 250 msec en op het EEG bilateraal synchrone polypiekgolven. Ze zijn gevoelig voor stroboscopie. Ze treden in a- en antagonistisch gelijktijdig op doch overheersen in de flexoren. Ze komen op alle leeftijden voor, doch zijn zeer zeldzaam bij neonaten en zuigelingen. Hiertoe behoren de myoclonische epilepsievormen, de endogene intoxicatie, zoals uremie, de exogene intoxicaties met bemegride, theophylline, piperazine, picrotoxine, kamfer, methylbromide, gechloreerde organische insecticiden, imipramine, cycloserine en kwikzouten, daarnaast komen enkele zeldzame oorzaken in aanmerking zoals barbituraatonttrekking, hyperoxygenatie, waterintoxicatie, hypoglycaemie, hypocalcaemie en pyridoxinedeficienties.

– met een duur van 250 msec tot meerdere seconden Ze treden vrijwel exclusief bij zuigelingen op. Hiertoe behoren de syndromen welke met hypsarythmie gepaard gaan. Ze vallen onder het type 2 en 3 van de indeling van Gastaut en Remond (1952), terwijl die van korte duur onder type 1 vallen.

B,I,1,b. Naast spontaan en intermitterend zijn de myoclonieën bilateraal, asynchroon en complex, elementair of parcellair.

Deze hebben niet zonder meer een epileptische betekenis hoewel ze vaak bij epilepsie optreden. Ze behoeven niet met epileptische manifestaties in het EEG gepaard te gaan. Hiertoe worden gerekend, de syndromen beschreven door Unverricht en Lundborg (1895 en 1903), Lafora (1911), doch ook de laat infantiele en juveniele vormen van amaurotische idiotie en voorts de niet met epilepsie gepaard gaande infantiele myoclonische encephalopathie van Kinsbourne (1962) en de paramyoclonus multiplex van Friedreich (1881).

B,I,1,c. Naast spontaan en intermitterend zijn de myoclonieën unilateraal. Hiertoe worden gerekend de epilepsia partialis continua en enkele spinale vormen.

B,I,2. Spontaan optredende myoclonieën, doch nu permanent en ritmisch.

Deze groep wordt onderverdeeld in

a. bilateraal optredend

b. unilateraal optredend

De bilateraal optredende myoclonieën worden weer verdeeld in de myoclonieën met snelle frequentie (60-600/min) zoals palatum- en skeletspiermyoclonieën en de myoclonieën met langzame frequenties met intervallen van 1-15 sec zoals voorkomen bij de ziekte van Jakob-Creutzfeldt, de spongiforme degeneratie van Jones-Nevin, SSPE, eindstadia van cerebrale lipidosen en bij cerebrale ischemieën. Tot de

unilateraal voorkomende vormen rekent men een aantal van de aandoeningen genoemd onder de bilateraal optredende, voor zover de laesies nog unilateraal zijn. Ook de *epilepsia partialis continua* en sommige spinale myoclonieën kan men hier rubriceren.

B.II Geprovoceerde myoclonieën

Vrijwel altijd zijn er ook spontane myoclonieën die echter veel minder opvallend zijn.

a complexe myoclonieën, geprovoceerd door licht. vrijwel altijd gaat het om epileptische myoclonieën met polypiekgolven op het EEG. Gelet op de indeling van Gastaut en Remond horen deze bij type 1. Daarnaast zijn er myoclonieën geprovoceerd door geluid, zoals bij de ziekte van Tay Sachs. Deze vormen horen volgens de indeling van Gastaut en Remond bij type 2 en 3.

b parcellaire elementaire en complexe myoclonieën geprovoceerd door spieractiviteit: de actiemyoclonieën, houdings- en intentie-myoclonieën. Deze myoclonieën treden vooral op in het gebied dat actief is, doch ze kunnen enorm uitbreiden. Ze zijn in rust vrijwel afwezig, zijn meestal pseudoritmisch met frequenties in de orde van 4-8/sec en hebben vaak een groot amplitudo.

Electromyografisch ziet men gegroepeerde potentialen, synchroon in a- en antagonist, steeds gevolgd door een stille periode. Sommige vormen gaan gepaard met contralaterale rolandische pieken, doch dit is niet obligaat. Tot deze groep worden gerekend de myoclonieën na methylobromide intoxicatie, postanoxische encephalopathie, na een stamcontusie, na verweking van het tegmentum mesencephali door obliteratie van de *arteria cerebellaris superior*, bij de atactische vormen van *poliomyelitis acuta*, de ziekte van Heine-Medin, bij de hepato lenticulaire degeneratie van Wilson en bij gevallen van *dyssynergia cerebellaris myoclonica*, het syndroom van Ramsay Hunt.

C Syndromen met bijkomende myoclonieën

De myoclonieën maken deel uit van het syndroom, doch staan niet op de voorgrond. Myoclonieën kunnen voorkomen bij bacteriële, parasitaire, virale en para-infectieuze encephalitiden, bij diffuse cerebrale sclerosen en atrofieën zoals bij zuigelingen de leucodystrofie van Krabbe en de subacute grijze stofdegeneratie van Alpers, bij kinderen en adolescenten de diffuse sclerose van Schilder, diverse leucodystrofieën zoals Pelizaeus Merzbacher en bij ouderen de seniele dementieën, de arteriosclerotische dementieën en de preseniele dementieën van Pick en Alzheimer. Ook worden myoclonieën gezien bij een aantal degeneratieve aandoeningen als chorea van Huntington,

de ziekte van Hallervorden-Spatz, het syndroom van Gilles de la Tourette, de athetose double, de pallidumdegeneratie en verder bij het syndroom van Fahr en diverse cerebellaire, spinocerebellaire en striocerebellaire degeneraties.

Denny Brown (1956) stelde een veel eenvoudiger indeling voor. Hij onderscheidt vier hoofdcategorieën:

1. myoclonische epilepsievormen
2. stimulus sensitieve myoclonieën bij de ziekte van Unverricht en Lundborg
3. palatummyoclonieën
4. bulbaire myoclonieën, zoals de flexiebewegingen van de armen en de protrusiebewegingen van tong en lippen bij de ziekte van Jakob-Creutzfeldt.

Weingarten (1957) maakte primair een onderscheid op basis van het al of niet in samenhang optreden met klinische epileptische verschijnselen. Zij onderscheidt:

- I. Myoclonieën met epileptische manifestaties.
 - a. myoclonische epilepsie volgens Muskens
 - b. myoclonusepilepsie volgens Unverricht, Lundborg of Lafora en bij degeneratieve ziektes en lipidosen
 - c. epilepsia partialis continua volgens Kojefnikov.
- II. Myoclonieën zonder klinisch epileptische manifestaties.

Op het EEG kunnen er voor epilepsie verdachte of kenmerkende ontladingen zijn.

 - a. gegeneraliseerde vormen
 - essentiële myoclonieën, de paramyoklonus multiplex
 - myoclonieën in het raam van andere ziektebeelden zoals encephalitis lethargica, SSPE, cerebellaire atrofieën en bij diverse infecties zoals malaria en tyfus.
 - b. gelocaliseerde, omschreven vormen zoals de palatummyoclonieën.

Aigner en Mulder (1960) stelden op basis van een honderdtal patiënten gezien in de Mayo Clinic tussen 1945 en 1956 een indeling voor in vier groepen. De palatummyoclonieën werden niet opgenomen.

I. Tot deze groep behoorde 27% van de patiënten. De kernsymptomen waren myoclonieën, klinische epilepsie, neurologische afwijkingen en/of mentale achteruitgang.

Over het algemeen betrof het jonge mensen met een slechte prognose wat betreft morbiditeit en mortaliteit. De aandoening begon gemiddeld op 11 à 12 jaar terwijl ongeveer 60% al symptomen had voor het

10e jaar en 40% reeds voor het 5e jaar. De epileptische verschijnselen en de myoclonieën beginnen meestal in hetzelfde jaar. Bijna de helft van de gevallen was vijf jaar na het begin van de ziekte overleden, terwijl de overlevenden gemiddeld zeven jaar ziek waren tijdens het afronden van deze studie. Bij het merendeel van de patiënten trad een duidelijke toename van de verschijnselen op. De neurologische verschijnselen bestonden uit ataxie, dysarthrie, spasticiteit, hypotonie, hemiparesen, nystagmus, chorea en coma. Meer dan 50% vertoonde tekenen van gestoorde intelligentie of zelfs progressieve deterioratie. De epileptische manifestaties bestonden uit gegeneraliseerde, convulsieve insulden in vrijwel alle gevallen, terwijl in 30% combinatie optrad met petit mal. In een enkel geval bestond alleen petit mal. Op het EEG werden vrijwel steeds gegeneraliseerde piekgolfparoxysmen waargenomen. In enkele gevallen werden pieken gezien die een temporeel verband toonden met de myoclonieën. Het gaat in deze groep om progressieve neurologische ziektebeelden zoals syndromen met op het EEG hypsarythmie, myoclonusepilepsie van Unverricht en Lundborg en gevallen van het syndroom van Ramsay Hunt.

II. Hiertoe behoorde 48% van de patiënten. De kernsymptomen waren myoclonieën en epilepsie zonder objectief neurologische afwijkingen en/of mentale veranderingen. Gemiddeld begonnen de myoclonieën en de verschijnselen van epilepsie op de leeftijd van 15 jaar, terwijl de gemiddelde duur van de ziekte bij afsluiten van de studie ruim 12 jaar was. Evenals in groep I is er geen voorkeur voor een van de seksen. De grote meerderheid toonde typische gegeneraliseerde, convulsieve insulden, doch focale insulden en verschijnselen van petit mal kwamen voor. Op het EEG overheersten a-typische piekgolfparoxysmen. Het ging hier om niet progressieve aandoeningen. Behandeling met anti-epileptica maakte over het algemeen een zeer acceptabel bestaan mogelijk.

III. Hiertoe behoorde 20% van de patiënten. Het kernsymptoom was het optreden van myoclonieën zonder objectieve neurologische en/of mentale veranderingen en zonder epilepsie. De gemiddelde leeftijd bij het begin was 20 jaar met een spreiding van 4 tot 86 jaar. De gemiddelde duur van de ziekte was 20 jaar. Vooral binnen deze groep lijken de myoclonieën stimulusgevoelig. In meer dan de helft van de gevallen toont het EEG a-typische piekgolfveranderingen. Over het algemeen kan gesteld worden dat de prognose gunstig is, wanneer de myoclonieën niet binnen twee jaar gevolgd worden door het optreden van epileptische verschijnselen.

IV. Hiertoe behoorde 4% van het aantal patiënten. De kernsymptomen bestonden uit het optreden van myoclonieën, gepaard gaande

met neurologische en/of mentale veranderingen, doch zonder epilepsie. De groep is natuurlijk erg klein om karakteristika te geven. Meestal echter gaat het om een geleidelijk progressief lijden.

In de tweede helft der zestiger jaren komen Halliday (1967) en Bonduelle (1968) onafhankelijk van elkaar en op andere gronden tot een drie-indeling.

Halliday concludeert vooral op basis van electrofysiologische gegevens dat er myoclonieën zijn, gekarakteriseerd door korte snelle, hyper-synchrone ontladingen op het EMG, die snel volgen op piek ontladingen in de contralaterale cortex en afhankelijk zouden zijn van de impulsen via de pyramidebaan. Hij koos toen voor de naam „pyramidale myoclonus”, hoewel in zijn eerste publicatie reeds bleek dat de pyramidebaan niet intact behoefde te zijn. In een latere publicatie (Halliday, 1975) wijst hij dan ook de naam pyramidale myoclonus af. Dit soort myoclonieën correleert met een van de vier mogelijke ontladingsvarianten in het EEG: focale rolandische piekvorming, verspreide pieken, bilaterale polypiek langzame golfcomplexen of een snelle sinusoidale 30/sec ontlading in het rolandische gebied, volgend op de primaire evoked response. Het betreft over het algemeen de stimulus-sensitieve myoclonieën optredend bij myoclonische epilepsie, myoclonus epilepsie, doch ook bij postanoxische encephalopathie, bij amaurotische idiotie en virale encephaliden.

Als tweede groep noemt hij de „extrapyramidale myoclonieën” met in het EMG een langere groepsgewijze ontlading met „waxing and waning” of crescendo-decrescendo patroon. Het meest sprekende voorbeeld zijn wel de myoclonieën bij subacute scleroserende panencephalitis, doch ook bij de ziekte van Jakob-Creutzfeldt komt deze vorm voor. Herhaaldelijk is er in deze groep geen typisch EEG-correlaat. De 3/sec piek golfparoxysmen kunnen zowel van pyramidale als extrapyramidale myoclonieën vergezeld zijn.

Als derde groep tenslotte noemt hij de segmentale of spinale vorm.

Bonduelle (1968) komt op klinische gronden tot vrijwel dezelfde indeling en onderscheidt:

I De epileptische myoclonieën, welke bilateraal en synchroon optreden. Volgens Bonduelle gaat het hier om afwijkingen in de cortico-subcorticale verbindingen en afwijkingen op de subcorticale niveaus, in welk kader genoemd worden de thalamus, het cerebellum, de Ammon's hoorn en de thalamische projecties naar de cortex.

II De hersenstammyoclonieën die zowel elementair als complex kunnen zijn en daarnaast ritmisch of daarentegen volkomen chaotisch.

en asynchroon kunnen optreden. Bonduelle neemt afwijkingen aan in het extrapyramidale systeem in ruime zin waartoe zij rekent het corpus striatum, het corpus van Luys, de substantia nigra maar ook de nucleus ruber, nucleus dentatus en oliva inferior.

III. De myoclonieën van spinale oorsprong.

In hetzelfde artikel geeft Bonduelle een meer klinische indeling naast symptomatische myoclonieën onderscheidt zij de essentiële myoclonieën. De symptomatische myoclonieën zouden bij zeer veel ziektes optreden en doorgaans slechts een bijkomstig symptoom vormen. Ze worden gezien bij typhus, uremie, dementia paralytica. Een meer op de voorgrond tredend symptoom vormen ze bij encephalitis lethargica van Von Economo, virale encephalitiden, SSPE, de ziekte van Jakob-Creutzfeldt, de leucodystrofieën, lipidosen, myoclonus epilepsie, het syndroom van Ramsay Hunt, postanoxische encephalopathie en de myoclonieën bij methylbromide-intoxicaties.

Tot de essentiële myoclonieën rekent zij de paramyoclonus multiplex van Friedreich, essentiële familiale myoclonieën, chorea electrica van Henoch-Bergeron, fysiologische inslaap- en slaapmyoclonieën en de palatum- en skeletspiermyoclonieën.

Bodechtel (1974) onderscheidt vier groepen

I. De epileptische myoclonieën. Hij rekent hiertoe de vrijwel ritmische gegeneraliseerd optredende massief bilateraal symmetrische trekkingen van het meer bekende gegeneraliseerd convulsief insult en de Jackson epilepsie. Daarnaast horen hiertoe de epilepsia partialis continua en de myoclonische-astatische petit mal. Kortom deze groep is wel te betitelen als de myoclonische epilepsiegroep.

II. Een combinatie van myoclonieën en epilepsie. Het gaat hier om de grote groep van de myoclonusepilepsie vormen inclusief het syndroom van Ramsay Hunt, de lipidosen, leucodystrofieën en de ziekten van Hallervorden-Spatz en Kufs.

III. De symptomatische vormen, meestal niet gepaard gaande met epilepsie. Als voorbeelden noemt hij de symptomatische periorale en in romp- en extremitetenmusculatuur gedissemineerd optredende myoclonieën bij pseudoencephalitiden na shock en collaps en in het eindstadium van het parkinsonsyndroom. Belangrijk zijn ook de postanoxische vormen en de myoclonieën bij diverse cerebellaire aandoeningen. In een subgroep van deze categorie deelt Bodechtel de palatummyoclonieën in.

IV. Essentiële myoclonieën. Hiertoe rekent hij de Friedreich-variant en de essentiële familiale myoclonieën. De spinale myoclonieën vallen gedeeltelijk onder III en gedeeltelijk onder IV.

Alhoewel chronologisch gezien de studie van Swanson en medewerkers (1962) reeds vroeger besproken had moeten worden, willen wij dit nu doen omdat Kinsbourne en Rosenfield (1975) deze indeling als basis gebruikten voor een iets gewijzigde eigen indeling. Swanson en medewerkers beginnen met te stellen dat myoclonieën met hun geheel verschillende uitbreiding en complexiteit klinisch gemakkelijk verward kunnen worden met andere onwillekeurige bewegingen. Volgens hen kunnen veel van deze bewegingen teruggebracht worden tot een uiting van toegenomen excitabiliteit op diverse niveau's van de neurale organisatie. Ze stellen dat als de fysiologische dysfunctie vooral plaats vindt op cerebraal niveau er sprake is van epileptische insulten, terwijl bij aandoeningen van de motoneuronen er van fasciculaties gesproken moet worden. Moet daarentegen de dysfunctie gezocht worden op interneuronniveau in stam of myelum, dan menen zij van myoclonieën te moeten spreken. Deze indeling is natuurlijk aantrekkelijk door de eenvoud. Het probleem wordt er echter door verschoven. Het is geen sinecure, zo het al mogelijk is, om uit te maken of het primair om een cerebraal neuron, een motorische voorhoorn cel of een interneuron gaat. Deze indeling wordt ook niet gesteund door bewijzen en gaat zeker voorbij aan de waaier van functionele mogelijkheden die het zenuwstelsel heeft. Zij gaat uit van axioma's die dan gebruikt worden om een vraagstelling te bewijzen. De strakke scheiding tussen corticale neuronen, motorische voorhoorn cellen en interneuronen wat betreft hun functie is in dit kader niet realistisch.

Wij geven nu de indeling van Swanson en medewerkers met de geringe wijzigingen van Kinsbourne en Rosenfield.

I. Segmentale myoclonieën. Deze kunnen verdeeld worden op basis van de oorsprong en op basis van de aetiologie. Wat betreft de oorsprong wordt onderscheid gemaakt tussen hersenstam en myelum. Tot de hersenstammyoclonieën rekent men de myoclonieën van de ogen, het palatum, de kaken, het gelaat, de nek en de tong. Terwijl bij de myelummyoclonieën gerekend worden de schokken van extremiteiten, romp en diafragma. De aetiologie is vasculair, infectieus, demyeliniserend, neoplastisch, traumatisch of onbekend. Aanvullende informatie wat betreft deze groep. Een aantal gevallen van hik voor zover men deze tot de myoclonieën wil rekenen valt hieronder. De myoclonieën van kaak, gelaat, nek en tong horen ofwel tot de palatummyoclonieën in ruime zin, of tot de gegeneraliseerde vormen. De faciale myorithmieën zoals optredend na herstel van een perifere nervus facialis aandoening, worden meestal niet tot de myoclonieën gerekend. Geconjugeerde, niet symmetrische continue flitsende chao-

tische oogbewegingen, geassocieerd met myoclonieën van de extremiteiten en ataxie (opsoclonus) werden beschreven door Orzechowski (1927). Deze opsoclonus komt voor bij niet epidemische encephalitis (Smith en Walsh, 1960) bij aandoeningen van de hersenstam of dysfunctie van de dentato-thalamo-corticale verbindingen zoals bij benigne encephalitis (Cogan, 1968) en soms bij volwassenen met een paracarcinomateuze aandoening van het cerebellum bij carcinomen van uterus en mamma (Ellenberger en medewerkers, 1968) en van de long (Ross en Zeman, 1967). Een groot aantal gevallen van opsoclonus zijn beschreven bij neuroblastomen, bij het syndroom van Kinsbourne (1962) en de infantiele polymyoclonus beschreven door Dyken en Kolar (1968). Vooral het niet voldoende reageren van het myoclonus-syndroom op corticosteroïden of ACTH moet ernstige verdenking doen rijzen op een neuroblastoom. (Martin en Griffith, 1971).

II. Gegeneraliseerde myoclonus. De oorzakelijke laesies worden aangenomen op subcorticaal niveau, in de hersenstam of in het myelum. De gegeneraliseerde myoclonus wordt ingedeeld in twee subgroepen:

A. Acuut en subacuut, met als onderverdeling

1. encephalomyelitis en poliomyelitis
2. toxisch
3. anoxisch
4. metabool
5. degeneratief

B. Chronisch, met als onderverdeling

1. progressieve myoclonus epilepsie
2. niet-progressieve intermitterende myoclonieën met epilepsie
3. essentiële myoclonieën
4. nachtelijke myoclonieën

De auteurs rekenen de epilepsia partialis continua niet tot de myoclonieën.

Tenslotte willen wij trachten tot een voorstel van indeling te komen rekening houdend met zoveel mogelijk variabelen en met overname van die factoren die ons in de genoemde indelingen bijzonder waardevol voorkwamen.

Groep I. De myoclonus epilepsiesyndromen en verwante ziektebeelden. Deze groep is dus niet beperkt tot de meer zuivere vormen van myoclonus epilepsie zoals beschreven door Unverricht, Lundborg en Lafora, doch we rekenen er ook de zogenaamde infantiele spasmen toe. Van belang is steeds de trias: epilepsie, myoclonieën en dementering. Als ziekten die gepaard gaan met een myoclonusepilepsie syndroom

worden genoemd de aandoeningen beschreven door en genoemd naar Unverricht, Lundborg, Lafora, Ramsay Hunt, Hallervorden-Spatz Niemann-Pick, Wilson naast vele gangliosidosen, amaurotische idiotieën, leucodystrofieën en lipidosen en een aantal preseniele demen-tieën als Jakob-Creutzfeldt, Alzheimer, Pick en de subacute spongiforme encephalopathie. Een aantal van deze aandoeningen wordt ook ver-antwoordelijk gesteld voor de infantiele spasmen, die electroencephalo-grafisch vaak het beeld van de hypsarythmie vertonen. Als verdere oorzaken zijn bekend pre- en perinatale problemen zoals prematuritas, toxicose, infecties van de moeder diabetes, hyperemesis, solutio placentaë etc veelal in combinatie met andere factoren. Daarnaast spelen heredodegeneratieve aandoeningen een rol, vooral de tubereuze sclerose, tenslotte moeten ontwikkelingsdefecten genoemd worden zoals porencephalie, agyrie, lissencephalie etc naast biochemische afwijkingen zoals phenylketonurie, pyridoxine-deficienties, infecties met cytomegalie en toxoplasmose en na vaccinaties mogelijk vooral tegen kinkhoest.

Groep II. De myoclonische epilepsievormen. Behalve epilepsie en myoclonieën vertonen de patienten geen verdere afwijkingen.

Groep III. De epilepsia partialis continua

Groep IV. De bij de SSPE van Van Bogaert en de inclusion body encephalitis van Dawson bij optredende myoclonieën

Groep V. Aandoeningen van het cerebellaire systeem zoals myoclo-nische encephalopathie van Kinsbourne, infantiele polymyoclonus, de gevallen van opsoclonus op paracarcinomateuze basis bij volwas-senen en op basis van neuroblastomen bij kinderen, en tenslotte cerebellaire systeemdegeneraties. De groep van de palatum- en skeletspiermyoclonieën wordt hiervan uitdrukkelijk afgezonderd.

Groep VI. De postanoxische actiemyoclonieën. Gezien het frequenter toepassen van reanumatietechnieken wordt deze vorm van myoclonieën de laatste jaren steeds meer gezien.

Groep VII. De essentiële, meestal familiale myoclonieën

In een later hoofdstuk komen we hierop uitgebreid terug.

Groep VIII. De inslaap en nachtelijke myoclonieën

Grotendeels gaat het hier om fysiologische myoclonieën.

Groep IX. De myoclonieën met olivahypertrofie, hierbij horen de palatummyoclonieën en de skeletspiermyoclonieën, waarop in volgende hoofdstukken uitgebreid ingegaan wordt.

Groep X. De spinale myoclonieën. Ook hiervoor verwijzen wij naar latere hoofdstukken.

Groep XI. De voorlopige restgroep. Als oorzakelijk factoren worden een groot aantal metabole en toxische oorzaken aangewezen, waar-

onder ook vele farmaca Een overzicht wordt gegeven in het hoofdstuk over het onderzoekschema

Vooraf met het oog op de differentiële diagnostiek willen wij nog enkele karakteristika van enkele soorten myoclonieën noemen

Wanneer het accent ligt op het optreden van actiemyoclonieën moet gedacht worden aan postanoxische actiemyoclonieën, methylbromide-intoxicaties, piperazine-intoxicaties en intoxicaties met tricyclische antidepressiva het syndroom van Ramsay Hunt, beginstadiën van Unverricht en Lundborg waarbij naast allerlei myoclonieën ook actiemyoclonieën kunnen optreden hepatolenticulaire degeneraties en essentiële (familiaire) myoclonieën

Ritmische myoclonieën treden vooral op bij palatummyoclonieën en verwante beelden, zoals skeletspiermyoclonieën, bij sommige spinale vormen, bij SSPE en mogelijk bij encephalitis lethargica (spinaal?) Vooraf elementaire myoclonieën worden beschreven bij de ziekte van Unverricht en bij de oorspronkelijke beschrijving van paramyoclonus multiplex De met epilepsie gepaard gaande vormen zijn over het algemeen het meest sterk stimulusgevoelig terwijl de palatum en spinale vormen en in iets mindere mate de skeletspiermyoclonieën het minst te beïnvloeden zijn door stimuli of farmaca

Enkele soorten myoclonieën blijven zelfs in de slaap bestaan, hoewel enigszins afhankelijk van de slaapstadiën palatummyoclonieën, sommige spinale vormen, de myoclonieën bij encephalitis lethargica en soms de epilepsia partialis continua Unilateraal komen voor epilepsia partialis continua, sommige palatum- en spinale myoclonieën en de skeletspiermyoclonieën, hoewel het ook weer net de palatum en de skeletspiermyoclonieën zijn, samen met SSPE en de myoclonische epilepsievormen, die veelal fraai symmetrisch optreden

De bovengenoemde indeling is gebaseerd op een combinatie van kliniek, EEG, EMG, topografie en prognose en aetiologie waarbij per groep van andere factoren op de voorgrond treden Duidelijk is dat de voordelen van een aantal vroegere indelingen behouden zijn De indeling van Aigner en Mulder (1960) gebaseerd op epilepsie en prognose is terug te vinden De puur semiologische indeling van Krebs is zeker klinisch niet goed bruikbaar, daar vrijwel geen enkele soort myoclonieën karakteristiek te achten is voor een bepaald ziektebeeld De bijindelingen trachten echter iets van de voordelen van een dergelijke indeling wat betreft het zoeken naar een hanteerbare differentiële diagnose te behouden De indelingen van Halliday, Denny Brown, Weingarten, Gastaut, Bonduelle Bodechtel, Swanson en Kinsbourne vindt men in ons schema in grote lijnen wel terug Hoewel het onder-

werp van deze studie veel beperkter is dan „de myoclonieën” hebben wij gemeend toch veel aandacht te moeten besteden aan een zo totaal mogelijk overzicht en wel om twee redenen:

We willen trachten aan de hand van een totaal overzicht te komen tot een pathofysiologisch en anatomisch model, waarin alle myoclonieën kunnen worden ondergebracht, terwijl we daarnaast de achtergrond willen schetsen waaruit een aantal soorten naar de voorgrond gebracht worden.

ANATOMISCHE BESCHOUWINGEN

In dit hoofdstuk willen wij ons beperken tot een overzicht van kernarealen en verbindingssystemen die ons van essentieel belang lijken voor het ontstaan van myoclonieën. Door de opzet van deze studie, met het accent op de kliniek, was het niet te vermijden dat sommige publicaties, ook van belang voor de anatomie, toch uitvoeriger in de latere meer klinische hoofdstukken aan de orde komen. Waar de klinisch neuroloog gelukkig nog steeds de functionele neuro-anatomie als een der grondpeilers van zijn toegepaste wetenschap beschouwt, is het zonder meer duidelijk dat deze wijze van verdeling niet als onderwaaijering voor de neuro-anatomie beschouwd mag worden. Mogelijk kan het begin van dit hoofdstuk de indruk wekken dat er velerlei systemen en kernarealen opgesomd worden, geleidelijk zal duidelijk worden dat er gestreefd wordt naar het schetsen van enkele circuits waarmee neurofysiologisch en klinisch neurologisch te werken is. Voor zover niet anders aangegeven is veelvuldig gebruik gemaakt van de boeken van Brodal (1969) en Carpenter (1976). Op de perifere reflexboog, de alfa-motorische voorhoorncel, het gamma-systeem en de spieren en de spierspoelen gaan we hier nauwelijks verder in. Voor zover we nu weten en aannemen zijn deze onderdelen van het motorisch systeem intact bij de meeste myoclonieën. Wel moet een uitzondering gemaakt worden voor enkele soorten spinale myoclonieën waar juist op dit niveau afwijkingen te zoeken zijn. In het desbetreffende hoofdstuk wordt hierop nader ingegaan. Wel dient hier uitdrukkelijk gesteld te worden dat het uiteindelijk neurofysiologische substraat voor myoclonieën op spinaal niveau ligt. In dit hoofdstuk zullen we echter vooral ingaan op de kernen en baansystemen die een supraspinale invloed uitoefenen. In de volgende hoofdstukken zal duidelijk gemaakt worden waarom bepaalde arealen van zo'n groot belang zijn voor myoclonieën.

Hier beperken we ons tot de anatomische gegevens

Van het uitgebreide systeem dat bekend staat als *formatio reticularis* hebben we vooral aandacht voor enkele grote kernarealen die tot het magno-cellulaire gedeelte behoren: de in de mediale medulla oblongata gelegen *nucleus reticularis gigantocellularis* en meer naar rostraal,

in de pons de nucleus reticularis pontis caudalis en oralis. Vanuit de nucleus reticularis gigantocellularis dalen ongekruste en gekruiste reticulospinale vezels af via de zijstrengen en eindigen op de interneuronen gelegen in de lamina VII en VIII volgens Rexed, terwijl de reticulospinale vezels die uit de nucleus reticularis pontis afdalen via de ipsilaterale voorstrengen iets meer ventraal op de interneuronen eindigen. Naast de descenderende vezels bestaan er ascenderende de zowel kruisende als niet-kruisende vezels uit de nucleus reticularis gigantocellularis, pontis caudalis en oralis eindigen op de niet-specifieke thalamusarealen, waarna waarschijnlijk via de nucleus ventralis anterior van de thalamus de cortex bereikt wordt. De in het mesencephalon gelegen formatio reticularis arealen geven weliswaar descenderende systemen af (Edwards 1975), doch vooral ascenderende met projecties op hypothalamus, area preoptica, mediale septale kernen en zelfs op de nucleus caudatus en het putamen. Wat betreft de meest caudaal gelegen delen van de nucleus reticularis gigantocellularis mag volgens Bisdal (1969) gesteld worden dat deze cellen alleen descenderende vezels afgeven en geen ascenderende.

We willen nu eerst verder ingaan op de spino-bulbo-spinale reflexboog waarvan men aanneemt dat deze essentieel is voor myoclonieën (Brodal, 1969, Shimamura en Aoki, 1969, Shimamura en Livingston, 1963, en Halliday, 1975) om daarna terug te keren naar de ascenderende systemen vanuit de reeds genoemde kernarealen van de formatio reticularis. Het centrale kernareaal voor deze reflexboog is de nucleus reticularis gigantocellularis. De afferenten worden gevormd door sensorische impulsen die na binnenkomst in de achterhoornen via gedeeltelijk kruisende vezels, nauw verbonden met de tractus spino-thalamicus, opstijgen in de voor- en zijstrengen van het myelum tractus spino-reticularis, terwijl de efferente impulsen op interneuronen op alle niveau's van het myelum eindigen via de bovengenoemde tractus reticulo-spinalis. Dit systeem heeft geen somatotopie. De invloed van de nucleus reticularis gigantocellularis is niet beperkt tot invloed via interneuronen op de alfamotorische voorhoorncellen doch er wordt tevens invloed aangenomen op de centrale transmissie van sensore impulsen.

Vervolgens willen we een aantal systemen nagaan met invloed op dit spino-bulbo-spinale systeem. Gezien de uitgebreide klinische en pathologisch-anatomische gegevens bij gevallen van palatum- en skeletspiermyoclonieën, waar steeds opnieuw gewezen wordt op laesies binnen de zogenaamde driehoek van Guillain-Mollaret (Hoofdstuk

VII en VIII) en de bekende neurologische ziektebeelden met myoclonieën waarbij het cerebellaire systeem is aangedaan, zoals myoclonische encephalopathie van Kinsbourne, cerebellaire systeemdegeneraties en sommige gevallen van het syndroom van Ramsay Hunt, moet er nu gezocht worden naar verbindingen met het cerebellaire systeem. De driehoek van Guillain-Mollaret wordt gevormd door de nucleus dentatus, de contralaterale oliva inferior en de nucleus ruber. De oliva inferior is een groot kernareaal gelegen in het ventro-laterale gedeelte van de medulla oblongata. Deze structuur ziet eruit als een geplooid zak van grijze stof met een, aan de dorso-mediale zijde gelegen, opening. Door deze opening of hilus verlaten de axonen van de oliva neuronen deze structuur. Behalve deze intra-olivaire witte stof is er een peri-olivaire het amiculum, een kapsel van gemyeliniseerde vezels welke projecteren op de olivif.

Belangrijke vezelsystemen van en naar de olivif zijn

- olivo-cerebellaire vezels, lopend via het contralaterale corpus restiforme en eindigend als klimvezels op de cerebellaire cortex en de intracerebellaire kernen. Binnen dit systeem bestaat een fraaie, nauwkeurige, topografische relatie

- de spinale afferenten, via mediale en dorsale bij-olivif naar de vermis van lobus anterior, pyramis en uvula. Naast de directe spino-cerebellaire verbindingen. tractus spino-cerebellaris dorsalis, tractus cuneo-cerebellaris, tractus spino-cerebellaris ventralis en tractus spino-cerebellaris rostralis met vooral projecties op het palaeo- of spino-cerebellum bestaat nog een spino-olivo-cerebellaire verbinding, enerzijds via de ipsilaterale achter-, anderzijds via de contralaterale voorstrengen verlopend en geïnformeerd door cutane afferenten, spier- en mogelijk ook peesafferenten. Dit spino-olivo-cerebellaire systeem heeft een duidelijke somatotopie en beïnvloedt alle delen van de cerebellaire cortex. Daarnaast is er nog een indirecte spino-reticulo-cerebellaire verbinding, lopend via de lateraal naast de olivif gelegen nucleus reticularis lateralis, bestaande uit een ventro-lateraal parvicellulair en een dorso-mediaal magnocellulair gedeelte. Via het ipsilaterale corpus restiforme bereikt dit systeem het cerebellum, waar het als mosvezels eindigt. De spinale afferenten van dit systeem verlopen via vezels die nauw verbonden zijn met de tractus spino-thalamicus, de nucleus reticularis lateralis ontvangt ook vezels uit de nucleus ruber en de nucleus fastigii en maakt aldus deel uit van een cerebello-reticulair feedback systeem.

- de centrale tegmentumbaan, een complex baansysteem met zowel opstijgende als afdalende vezels. De afdalende vezels ontspringen uit het kleincellig deel van de nucleus ruber en mogelijk ook uit het

de nucleus ruber omgevende tegmentum mesencephali en het peri-aqueductale grijs en eindigen op de ipsilaterale oliva inferior, waarbij de uit de nucleus ruber afkomstige vezels op de dorsale lamel van de olif zouden eindigen en de peri-aqueductale op de meer rostrale gedeeltes. De centrale tegmentumbaan is op het bulbaire tegmentum niveau een grote bundel terwijl op mesencephaal niveau deze bundel kleiner wordt en verplaatst is naar dorsaal en direct tegen het centrale grijs aan verloopt, dorsaal van de nucleus ruber. De ascenderende vezels binnen de centrale tegmentumbaan ontspringen uit de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis en eindigen in de intralaminaire kernen van de thalamus en in de regio subthalamica.

Daarnaast bevat de centrale tegmentumbaan nog korte ascenderende vezels die een multineuronaal systeem vormen voor intrareticulaire verbindingen.

- cortico-olivaire vezels, afkomstig uit zowel frontaal als parietaal, temporaal en occipitaal worden niet door alle anatomen aangenomen doch wel uitdrukkelijk door Carpenter (1976) genoemd. Deze vezels zouden eindigen op de ventrale lamel van de olif.

- Hoewel er anatomisch twijfel bestaat aan het bestaan van een directe verbinding tussen nucleus dentatus en contralaterale olif, is het bestaan van een dergelijk systeem zeer waarschijnlijk. Op klinische en neuropathologische gronden (zie Hoofdstuk VII) was reeds langer en voor het eerst door Trelles (1935) aangenomen dat deze directe verbinding moest bestaan en zou moeten verlopen via het brachium conjunctivum met een overkruising in de decussatio van Wernekink. Brodal (1969) noemt inderdaad ook deze verbinding, terwijl Lapresle Ben Hamida (1970) dit baansysteem beschrijven in hun fraaie studie over de somatotopische relatie tussen de nucleus dentatus en de contralaterale oliva inferior. Ze geven aan dat de vezels de nucleus ruber dorso-mediaal passeren om verder in de centrale tegmentumbaan af te dalen. Hiermee zou inderdaad ook de basis gegeven zijn voor het ontstaan van een olifhypertrofie bij nauwelijks of niet aangedaan zijn van de nucleus ruber.

Terwijl de typische afwijkingen binnen de driehoek van Guillain en Mollaret alleen gevonden worden bij palatum- en skeletspiermyoclonieën, is het reeds lang bekend dat er myoclonieën optreden bij andere cerebellaire aandoeningen met laesies in de cerebellaire cortex en in efferente en afferente systemen via brachium conjunctivum, corpus restiforme en brachium pontis. Van belang voor de myoclonieën lijken ons vooral de efferente verbindingen van de cerebellaire kernen (nucleus fastigii, n. globosus, n. emboliformus en vooral n. dentatus).

Hoewel er anatomisch nog twijfels bestaan over verbindingen tussen nucleus fastigii en nucleus giganto-cellularis en n. reticularis pontis zijn deze verbindingen, zoals we in het volgende hoofdstuk zullen zien, neurofysiologisch zeer waarschijnlijk. De belangrijkste efferentie vanuit het cerebellum verloopt echter via het brachium conjunctivum naar de contralaterale nucleus ruber en contralaterale nucleus ventralis lateralis thalami.

Een kort overzicht over de thalamus lijkt ons nu wel aangewezen. De thalamus wordt verdeeld in thalamus anterior, thalamus medialis en thalamus lateralis inclusief het pulvinar. De delen worden gescheiden door de lamina medullaris interna waarin enkele intralaminaire kernen onderscheiden worden. Aan het laterale oppervlak wordt dan nog aangetroffen de nucleus reticularis thalami en mediaal worden de „midline” kernen onderscheiden. De thalamus medialis wordt verdeeld in de dorso-mediale thalamus en de ventro-mediale kernen, terwijl de thalamus lateralis bestaat uit de nucleus lateralis dorsalis met misschien projecties op de gyrus cinguli en de nucleus lateralis posterior met projecties op de parietale cortex. Ventraal van deze kernen worden aangetroffen: de nucleus ventralis anterior, de nucleus ventralis lateralis en de nucleus ventralis postero-lateralis en medialis. De reeds genoemde vezels vanuit het cerebellum projecteren naar de nucleus ventralis lateralis terwijl het vooral de lemniscus medialis is die eindigt in de nucleus ventralis postero-lateralis. De thalamus kan ook in specifieke en niet-specifieke thalamusarealen verdeeld worden; waarbij tot de niet-specifieke arealen behoren: de intralaminaire kernen en de mediale thalamusgedeeltes met de nucleus reticularis thalami. In het vervolg zullen we spreken van de niet-specifieke thalamusarealen. Van belang is dat bij stimuleren van niet-specifieke arealen de corticaal opgewekte potentialen zich uitbreiden over grote cortexarealen terwijl bij stimuleren van de specifieke arealen scherp gelocaliseerde potentialen op corticaal niveau gezien worden. In het hoofdstuk over de neurofysiologie komen we hierop terug.

Via de specifieke thalamusarealen wordt de sensorimotore cortex bereikt van waaruit grote descenderende systemen ontspringen. Enerzijds noemen wij de pyramidebaan met een duidelijke somatotopie, anderzijds de cortico-reticulaire systemen die grotendeels eindigen op de nucleus giganto-cellularis en nucleus reticularis pontis. Ook op deze systemen zullen we in het volgende hoofdstuk nader ingaan. Hoe belangrijk de basale ganglia ook voor de motoriek zijn, ingeschakeld als ze zijn in het thalamo-corticale systeem, we zullen dit

systeem hier niet verder bespreken, daar het volkomen onduidelijk is in hoeverre deze systemen nog van invloed zijn bij myoclonieën. Een op de voorgrond tredende plaats lijken ze niet in te nemen. Ook op de systemen met invloed op dynamisch en statisch gamma-systeem zullen we niet verder ingaan. De betekenis van dit systeem voor myoclonieën is nog zeer onduidelijk. In de meer klinisch geïntereerde hoofdstukken zullen we slechts zijdelings dit systeem erbij betrekken. Tenslotte willen we nog twee baansystemen noemen, aangezien ze vooral in de oudere literatuur nog veelvuldig bij myoclonieën beschreven worden. Het betreft de tractus olivo-spinalis die echter volgens de huidige anatomische opvattingen bij de mens waarschijnlijk niet bestaat. Wij hebben in deze studie voor dit baansysteem geen plaats ingeruimd. Het tweede baansysteem is de tractus rubro-spinalis die ontspringt uit het meer caudale magno-cellulaire gedeelte van de nucleus ruber. Deze tractus kruist direct en verloopt in het myelum ventraal en iets lateraal van de tractus cortico spinalis lateralis. De invloed zou te vergelijken zijn met de invloed van de tractus cortico spinalis op de alpha- en gamma-neuronen. Over dit systeem is echter bij de mens bijzonder weinig bekend terwijl hetzelfde geldt voor de mogelijke cortico-rubrale verbinding.

NEUROFYSIOLOGISCHE BESCHOUWINGEN

De indeling van Halliday (1967) in pyramidale, extrapyramidale en segmentale myoclonieën suggereert een topische diagnostiek op basis van de pathofysiologie. Enkele jaren later deelt dezelfde auteur (1975) mee dat de pyramidale myoclonieën kunnen bestaan zonder dat de tractus cortico spinalis aangetast is. Hij stelt voor de term als niet meer volledig adequaat te beschouwen. Voor zover in deze studie de term nog gebruikt wordt is het met deze beperking.

Hoewel er in vele gevallen van myoclonus en myoclonische epilepsie vormen een soms redelijk vast temporeel verband gevonden wordt tussen abnormale corticale piekactiviteiten en electromyografisch geregistreerde myoclonische ontladingen, die dan snel, irregulier en dysritmisch zijn, terwijl het EEG hypersynchrone ontladingen laat zien, werd het al snel duidelijk dat er ook frequent dezelfde myoclonieën optreden zonder EEG-correlaat of zonder vast verband. Voor de essentiële myoclonieën zijn zelfs vrijwel nooit ermee samenhangende EEG potentialen gevonden. Halliday (1975) concludeert: De EEG-afwijkingen zijn niet een essentieel of onveranderlijk aanwezig begeleidend verschijnsel van de generaliseerde, irregulaire myoclonieën. Zelfs voor de epilepsia partialis continua is er niet steeds een EEG-correlaat. Weingarten (1957) komt op grond van uitgebreide literatuurstudie en op grond van eigen onderzoek tot de conclusie dat bij de zeldzame epilepsia partialis continua minstens twee haarden gevonden worden: een thalamische, die verantwoordelijk zou zijn voor het continu optreden en het ritmisch aspect, en een meer corticale, die voor de localisatie van de myoclonieën verantwoordelijk gesteld zou kunnen worden. Opvallend vaak worden ook laesies in de stam en het cerebellum gevonden. Een sterke steun voor de opvatting dat zelfs bij epilepsia partialis continua er geen sprake is van een puur corticale haard werd gevonden door Penfield (geciteerd door Weingarten 1957) die dierexperimenteel door electrisch prikkelen van globus pallidus, nucleus ruber, tegmentum en het bulbaire deel van de formatio reticularis, ook na ophouden van stimuleren doorgaande, krampen in een bepaalde extremiteit kon opwekken. Ook het niet verdwijnen of snel opnieuw optreden van myoclonieën na cortex-excisies pleit in deze richting.

In de grote groep van myoclonische epilepsievormen waarvan het voorkomen binnen de groep van de epilepsieën zeer verschillend (van enkele procenten tot 75%) wordt opgegeven, blijkt onder meer uit de studies van Muskens (1926) zowel klinisch als dierexperimenteel dat de myoclonieën niet zonder meer afhankelijk zijn van de cortex. Ook hier blijken de subcorticale structuren weer veel belangrijker, terwijl wederom de *formatio reticularis* op *medulla oblongata* en *ponsniveau*, doch niet op *mesencephaal niveau* van essentieel belang blijkt. Muskens stelde ook vast dat een *dentatuslaesie* een versterking van de myoclonieën teweeg kan brengen. Boeiend is ook dat deze soort myoclonieën maximaal optreedt bij inslapen en ontwaken. Tenslotte dient vermeld te worden dat in gevallen van myoclonische epilepsie bij obductie behoudens afwijkingen die bij epilepsie vaker gezien worden, nimmer pathologisch-anatomische afwijkingen vastgesteld konden worden ter verklaring van de myoclonieën. Wat betreft de myoclonus-epilepsie is opvallend het optreden naast epilepsie, myoclonieën en psychische veranderingen van veranderingen die algemeen geduid worden als extrapyramidaal en cerebellair van aard. Bij obductie worden naast corticale afwijkingen die vaak bijzonder weinig uitgesproken zijn, steeds laesies gevonden in *thalamus*, *substantia nigra*, *nucleus ruber*, *olijven*, *formatio reticularis* en vooral *nucleus dentatus*. Wij gaan hier niet verder in op de verschillende soorten myoclonusepilepsieën en op de verschillende aard van de laesies.

Reeds lange tijd is bekend dat in gevallen van myoclonusepilepsie en *epilepsia partialis continua* er een 5 tot 10 maal verhoogde cortical evoked response gezien wordt, in vergelijking met registraties bij gezonde personen (Dawson, 1946; Halliday, 1975). Deze respons heeft bovendien een iets andere localisatie dan meestal gezien wordt, in de zin dat deze meer pre-centraal gemeten wordt, terwijl men normaal deze boven of achter de *sulcus rolandi* maximaal vindt. De respons is afhankelijk van de achterstrengen en de *lemniscus medialis* terwijl de *tractus spinothalamicus* hierop geen invloed heeft. Hoewel Adrian en Moruzzi (1939) bij hun dierexperimenten met chloralose-anaesthesie nog aannemen dat ook de bijbehorende myoclonieën, met simultane ontladingen in a- en antagonist, afhankelijk waren van de corticale ontlading, het intact zijn van de cerebrale cortex en de cortico-spinale verbindingen, bleek uit de studies van Denny Brown (1968), Alvord en Whitlock (1954), en Ascher, Jassik-Gerschenfeld en Buser (1963) dat de myoclonieën bleven bestaan bij cortex-ablaties en pyramidebaandoorsnijdingen. Achterstrengdoorsnijdingen en laesies van de *nucleus ventralis postero-lateralis thalami* beïnvloeden natuur-

lijk de cortical response wel (Domino, Matsuoka, Waltz, Cooper, 1965, en Tamura, 1972) Na decorticatie bleken de myoclonieën zelfs te faciliteren door cerebellaire ablaties en achterstrengdoorsnijdingen (Denny Brown, 1968) Denny Brown stelt dat de stimulus sensitieve myoclonieën te beschouwen zijn als een „release” fenomeen ten gevolge van controleverlies dat normaal uitgeoefend wordt door hogere structuren op de diffuse sensorische input van de medullaire formatio reticularis Het bleek dat een kleine laesie in de voorstreng met aantasting van de spino-reticulaire verbindingen en met intact laten van pyramidebanen rubrospinale verbindingen, reticulospinale verbindingen en vestibulospinale systemen de myoclonieën deed verdwijnen (Shimamura en Aoki, 1969, Shimamura en Livingston, 1963, Bidal, 1969 en Denny Brown, 1968) Ook Scherrer (1968) wees reeds op het verdwijnen van myoclonieën bij de slapende kat, bij doorsnijding van de tractus reticulospinalis Volgens de juist genoemde auteurs zijn de myoclonieën afhankelijk van de spino-bulbo-spinale reflex zoals beschreven in het anatomiehoofdstuk De input van beneden op de nucleus reticularis gigantocellularis verloopt via groep II of nog kleinere vezels cutaan of proprioceptief en waarschijnlijk tot het nociceptieve systeem behorend (Casey, 1969) Deze afferentie verloopt via de tractus spino-reticularis

Van belang zijn verder de cortico-reticulaire vezels die vanuit alle delen van de cortex, doch vooral vanuit de motorische en premotorische gebieden uitgaan en met de corticospinale verbindingen afdalen terwijl ze eindigen op de nucleus reticularis gigantocellularis en nucleus reticularis pontis (Rossi en Brodal, 1956) We vinden hier een systeem zonder duidelijke somatotopie waardoor naast de algemeen bekende, fraai somatotopische tractus cortico-spinalis een andere weg gegeven is tussen cortex cerebri en de spinale niveau's

Keien we nu terug naar de myoclonieën met toegenomen evoked response Het blijkt te gaan om stimulussensitieve myoclonieën die kunnen ontstaan zoals we gezien hebben bij afwezigheid van de cortex Ascher (1966) en Ascher Jassik-Gerschenfeld en Buser (1963) hebben echter aangetoond dat de cortex toch een actieve rol kan spelen Het aannemen van een corticale loop gesuperponeerd op de spinobulbo-spinale reflex ligt voor de hand. De zojuist genoemde auteurs toonden aan dat depressie resp facilitatie van een lokaal cortex gebied door locale applicatie van kaliumchloride resp strychnine de gegeneraliseerde myoclonische respons deed afnemen resp toenemen bij stimuleren van het met het cortex areaal corresponderende contralaterale huidareaal. Stimuleren ipsilateraal of op andere arealen had geen veranderingen ten gevolge Er is dus een somatotopie wat betreft de

input en niet wat betreft de output. Zeer waarschijnlijk wordt voor de output gebruik gemaakt van het zojuist genoemde niet somatotopie cortico-reticulaire systeem. Ascher (1966) toonde aan dat de afferentie van deze via de cortex lopende reflex, verloopt via de lemniscus medialis en de nucleus ventralis postero-lateralis thalami. Hetgeen we hierboven gezien hebben met betrekking tot de motorische cortexgebieden geldt eveneens voor acoustische en optische arealen. Blijkbaar is de input op spino-bulbo-spinaal systeem voldoende om bij lijdens aan myoclonieën deze op te wekken, doch treedt er een aanzienlijke versterking op bij beïnvloeding van een gesuperponeerd systeem.

Het was te verwachten dat er gezocht zou gaan worden naar een inputsysteem zonder duidelijke somatotopie en met beïnvloeding van de myoclonieën. Dawson, Podachin en Schatz (1959, 1963) en Angel en Dawson (1961, 1963) slaagden hierin. Zij vonden dat de sterkte van de input via de lemniscus medialis op thalamisch niveau beïnvloed kon worden door voor de specifieke prikkel te geven een willekeurig deel van het lichaam te stimuleren. Deze laatste stimulus moest bruusk, niet noodzakelijk noxisch zijn. Angel (1964, 1969) vond dat dit verband hield met veranderingen in de niet-specifieke thalamische arealen, zowel toename als afname van ontladingen werd waargenomen, waarschijnlijk zijn er zowel inhiberende als exciterende gedeelten binnen dit niet specifieke thalamusdeel. De zogenaamde conditionerende stimulus heeft geen directe invloed op de presynaptische ontladingen in de nucleus ventralis postero-lateralis thalami doch alleen op de postsynaptische ontladingen. De niet-specifieke ascenderende impulsen verlopen via de contralaterale voorstrengen waarschijnlijk via dezelfde wegen die de spino-reticulaire systemen gebruiken. In het anatomie hoofdstuk hebben we reeds gezien dat de nucleus gigantocellularis en de nucleus reticularis pontis projecteren op de niet-specifieke thalamusarealen.

Halliday (1975) concludeert „The picture that emerges is of a two-tiered system, in which a highly somatotopically organised cortical response system is interconnected and integrated on both its input and output sides with a non-somatotopically organised generalised system, providing for the influence of sensory input over a wide area and for a generalised motor response covering all spinal segments. Moreover the efferent pathway also provides for the modulation of the sensory input over a wide area, not only at thalamic, but at spinal level. The biological value of such a system, in relation to the startle response, is obvious. It provides a mechanism for the immediate „alerting“ of all motoneurons, no matter where a stimulus impinges. The effective stimulus may or may not be noxious (e.g. a scratch).

but will be most effective if it is sudden. Brusqueness is a more important stimulus characteristic than mere intensity in this system. On the motor side the fully generalised jerk is indistinguishable from the startle response described by Landis and Hunt (1939). This pattern of generalised flexion, particularly affecting the proximal muscles, is reminiscent of the 'lightning jerks' seen in their fully-fledged form in infantile myoclonus. The scattered, irregular jerks of adult myoclonic epilepsy presumably represent a fragmented and disorganised functioning of the same basic mechanism. This may explain why both infantile and adult myoclonus, although so different in the character of their jerks, are both often accompanied by very similar spike and slow wave discharges in the EEG".

Een steun voor onze opvatting dat ook bij myoclonieën met klinisch en/of encephalografisch tekenen van epilepsie toch de basis van de myoclonieën op spino-bulbo-spinaal niveau gezocht moet worden, is ook het onderzoek van Denny Brown (1968), die aantoonde dat ook na verwijdering van cortex en thalamus de myoclonieën optreden. Cortex en thalamus zijn blijkbaar niet essentieel voor het ontstaan van myoclonieën. Milhorat (1967) toonde in zijn dierexperimentele studie aan dat laesies van de niet-specifieke thalamus arealen contralateraal myoclonieën doen ontstaan welke myoclonieën weer verdwijnen bij laterale thalamectomy. Waarschijnlijk treedt er door de mediale thalamectomy een verlies van de tonische inhiberende invloed op de meer specifieke thalamusarealen op, waardoor myoclonieën makkelijker kunnen ontstaan. Waarschijnlijk is dit echter toch wel een te sterke vereenvoudiging van de werkelijkheid aangezien we hierboven gezien hebben dat de niet specifieke thalamusarealen zowel inhiberende als exciterende gebieden hebben. Hoewel uit bovenstaande de conclusie getrokken zou kunnen worden dat het ontstaan van myoclonieën in de thalamus gezocht moet worden mede gezien de karakteristieke EEG-afwijkingen met pieken en piekgolven, moet toch direct gesteld worden dat de EEG-afwijkingen net zoals bij myoclonusepilepsie niet steeds fraai synchroon verlopen met de EMG-ontladingen, terwijl tevens myoclonieën gezien worden onafhankelijk van EEG-ontladingen. Blijkbaar zijn de op de spino-bulbo-spinale reflex gesuperponeerde thalamo-corticale systemen wel van belang doch zijn ze niet essentieel. Deze systemen lijken meer van belang in termen van facilitatie en inhibitie dan dat ze direct myoclonieën uitlokkend zijn. Ook de resultaten van stereotactische ingrepen, waarop in het hoofdstuk over de therapie verder wordt ingegaan, kunnen dit ondersteunen. Hier willen we volstaan met de opmerking dat laesies in de thalamische nucleus ventralis lateralis veelal een inhiberend effect hebben op myoclonieën

waarbij EEG-afwijkingen optreden, doch ook bij essentiële myoclonieën. (Dieckmann en Hassler, 1972) Het aanbrengen van laesies in de ventro-laterale thalamuskern in gevallen van postanoxische actie-myoclonieën had geen effect hoewel in deze kern met de myoclonieën synchrone ontladingen gevonden werden (Lhermitte en medewerkers, 1971). Laesies van de nucleus ventralis anterior en de niet specifieke thalamus arealen worden beschouwd provocerend te werken (Milhorat, 1967 en Denny Brown, 1962)

Het zou een belangrijke steun zijn voor de theorie dat de spino-bulbo-spinale reflex essentieel is, wanneer aangetoond kan worden dat puur tot dit gebied beperkte aandoeningen niet alleen in staat zijn myoclonieën te doen ontstaan doch ook nog de EEG-ontladingen, zoals bekend bij myoclonus epilepsie, myoclonische epilepsie en post anoxische myoclonieën, naast myoclonieën zonder EEG-afwijkingen zoals die optreden bij essentiële myoclonieën, palatummyoclonieën, skeletspiermyoclonieën, alsook bij sommige cerebellaire aandoeningen en inslaapmyoclonieën. In dit kader is een aantal experimenten van belang. Cesa-Bianchi en medewerkers (1967) toonden dierexperimenteel bij katten aan dat kobaltimplantaties in de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis myoclonieën en EEG-afwijkingen veroorzaakten. De EEG- en EMG-ontladingen toonden een onderlinge afhankelijkheid. Vooral bij localisaties in de nucleus reticularis pontis bleek de REM-slaap afwezig, terwijl het slaapwaak ritme ernstig gestoord was. De myoclonieën traden het meest massaal op bij implantaties in de nucleus gigantocellularis, terwijl implantaties in het tegmentum mesencephali weinig effect hadden op het EEG en nimmer myoclonieën deden ontstaan. Zeer opmerkelijk was bovendien dat implantatie in de zogenaamde „midline“-kernen van de thalamus zowel klinisch als electroencephalografisch beelden verwekte die niet te onderscheiden waren van de verschijnselen die gezien werden bij implantaties in de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis. Deze bevindingen passen goed bij de andere bekende gegevens vooral de medullaire en pontine kernarealen van de formatio reticularis hebben zowel descenderende vezels als ascenderende naar de niet-specifieke thalamusarealen. De experimenten van Zuckermann en Glaser (1972) voeren tot dezelfde conclusies. Zij vonden dat de myoclonieën bij uremische katten gepaard gingen met piekontladingen in de nucleus gigantocellularis. Hogere structuren hadden hierop geen belangrijke invloed, zoals bleek bij intercolliculaire doorsnijding, terwijl een cervicale doorsnijding de piekactiviteit deed afnemen. Belangrijk is ook dat het hier ging om reversibele veranderingen. De myoclonieën en ontladingen stopten bij normaliseren van het ureum. Het bleek boven-

dien dat bij langer aanhouden van hoge ureumspiegels er clonisch-tonische insulten optraden en eerst dan werden piekontladingen ook in neo- en palaeocortex gezien. Primair echter werden ontladingen gemeten in de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis en niet in de cortex, thalamus, nucleus caudatus, nucleus lentiformis, hypothalamus, cerebellum, subthalamus, hippocampus, amygdala en area tectalis. Aanvankelijk werden alleen elementaire myoclonieën gezien, geleidelijk overgaande naar meer gegeneraliseerde myoclonieën met grotere amplituden, die bovendien geprovoceerd werden door geluidsprikkels, propioceptieve stimulatie en willekeurige bewegingen.

We zijn van mening met het bovenstaande argumenten aangevoerd te hebben dat in gevallen van myoclonieën met klinische en/of electroencephalografische epilepsie de gangmaker van deze myoclonieën toch gezocht dien te worden binnen het spino-bulbo-spinale reflexsysteem, met als kernpunt de nucleus reticularis gigantocellularis en nucleus reticularis pontis. In dit kader willen we Halliday (1975) citeren: „There is thus a great deal of evidence that the essential abnormality accompanying, and responsible for, both the generalised irregular myoclonic jerking of the skeletal musculature and the associated spikes and polyspike-slow-wave complexes in the EEG is a type of epileptiform activity arising in the reticular formation of the lower brainstem, and in particular in the nucleus gigantocellularis of the medulla. Superimposed upon this brainstem mechanism is a cortical loop, which depends on impulses travelling up the lemniscal pathway, relaying in the thalamus and in the sensorimotor cortex and travelling down from the cortex to the reticular formation.

There are two efferent pathways from the sensorimotor cortex to the motoneurones, one via the reticular system leading to a generalised type of motor response with no somatotopic organisation, and the other travelling down by the pyramidal pathway tot the spinal cord, in which the strictly localised somatotopic arrangement is maintained. Corresponding to these two alternative efferent pathways, there are two types of jerking encountered in association with enlarged cortical evoked responses. The first is represented by the generalised, irregular jerking of the skeletal musculature which is seen typically in progressive myoclonic epilepsy (Halliday, 1967) or following cerebral anoxia (Lance and Adams, 1963). In this type of myoclonus the somatosensory potentials are greatly enlarged at the time that the patients are jerking, but not otherwise (Halliday, 1967). The second type of jerking is focal and reflects the strict somatotopic organisation of the direct cortico-spinal connections. It is illustrated by epilepsia partialis conti-

nuans of the type described by Kojevnikov (1895), in which focal jerking of a single group of muscles in the limbs or face may occur in association with spiking in the contralateral Rolandic area"

We hebben nu nog aan te tonen dat ook voor essentiële myoclonieën waar zoals bekend, meestal geen EEG-veranderingen gezien worden en waarbij neurologisch onderzoek verder geen afwijkingen kan aantonen, en in de gevallen van myoclonieën met cerebellaire afwijkingen en tenslotte voor de palatum- en skeletspiermyoclonieën, de gangmaker uiteindelijk gezocht dient te worden op het niveau van de reeds vaak genoemde nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis. De irregulaire myoclonieën optredend in gevallen van essentiële myoclonieën zijn volgens Halliday en Halliday (1970) electromyografisch niet te onderscheiden van de myoclonieën die optreden bij myoclonus-epilepsie. Bij deze myoclonieën wordt meestal geen verhoogde evoked response gevonden. De corticale loop lijkt dus niet aangedaan. Op basis van de anatomische gegevens dat de meer caudaal gelegen cellen van de nucleus gigantocellularis alleen descenderende verbindingen hebben, is dit probleem wel op te lossen. Men zou mogen verwachten dat wanneer dit juist is er toch wel enkele gevallen van essentiële myoclonieën zouden zijn met iets meer uitgebreide functionele laesies met als gevolg ofwel epileptische activiteit ofwel een verhoogde evoked response, en inderdaad zijn deze gevallen bekend (Halliday en Halliday, 1970, Littlejohn, 1949).

We hebben in het hoofdstuk over de anatomie reeds opgemerkt dat cerebellaire ablaties provocerend kunnen werken. Het zal duidelijk zijn dat een aantal cerebellaire degeneraties of cerebellaire aandoeeningen, hetzij via de efferenten van het cerebellum naar nucleus ruber en de nucleus ventralis lateralis van de thalamus en vervolgens de sensorimotore cortex, hetzij via de efferenten van de nucleus fastigii naar de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis invloed kunnen uitoefenen op de spino-bulbo spinale reflexboog. Wat de beïnvloeding via de nucleus fastigii betreft moet echter opgemerkt worden dat hier anatomisch nog problemen zijn in de zin dat deze verbindingen niet volledig vaststaan. Op neurofysiologische gronden echter is een dergelijke beïnvloeding zeer waarschijnlijk (Ito en medewerkers, 1970, en De Montigny en Lamarre, 1973).

Apart moeten we ingaan op de palatum- en skeletspiermyoclonieën. Hoewel Schenck (1965) op fysiologische gronden reeds stelde dat ook hier de myoclonieën moesten ontstaan via formatio reticularis-arealen (zonder deze nader te definiëren), zijn andere argumenten aan te

voeren. Een anatomisch nog niet volledig opgelost probleem blijft dat er geen directe verbindingen bestaan tussen de zogenaamde driehoek van Guillain-Mollaret en de nucleus reticularis gigantocellularis en nucleus reticularis pontis. Het ontbreken van afwijkingen in de nucleus ruber bij de transsynaptische afwijkingen in de oliva inferior is door de onderzoeken van Lapresle en Ben Hamida (1970) die aantoonde dat er een directe dentatus-olijf-verbinding bestaat wel te verklaren. De toch wel zeer aparte myoclonieën bij de olijfhypertrofie onderscheiden zich van de myoclonieën bij andere cerebellaire afwijkingen. Er blijkt echter ook een ander systeem van invloed te zijn, waarbij de activiteit van de oliva inferior centraal moet staan. De efferentie van dit systeem kan enerzijds via het brachium conjunctivum, nucleus ventralis lateralis thalami en sensorimotore cortex de formatio reticulariskernen bereiken, terwijl anderzijds waarschijnlijk de nucleus fastigii hier een belangrijke rol speelt. Te verklaren blijft waarom er zo'n sterke voorkeur bestaat voor palatum-, larynx- en pharynxmusculatuur. Mogelijk speelt hierbij een rol dat de supranucleaire innervatie van de motorische hersenzenuwkernen veelal bilateraal is en veel meer complex dan van de spinale zenuwen. Bilaterale projecties zijn vooral uitgesproken op die kernen van waaruit spieren voorzien worden die als regel niet enkelzijdig, willekeurig gecontraheerd kunnen worden. Het blijkt hier nu net te gaan om die spieren waarin bij voorkeur de palatummyoclonieën optreden. Voor de extrinsieke oogspieren geldt hetzelfde (Carpenter, 1976). Zeer waarschijnlijk zijn er laesies in het cortico-bulbaire systeem noodzakelijk naast de laesies in de driehoek van Guillain-Mollaret om palatummyoclonieën te doen ontstaan. Klinisch is het bij de pharynx- en larynxmusculatuur geen sinecure uit te maken of de corticobulbaire vezels eenzijdig gelaedeerd zijn. Een argument dat in deze richting gedacht moet worden kan gehaald worden uit de gevallen van de verwante skeletspiermyoclonieën waar myoclonieën alleen optreden aan de zijde waar een pyramidebaan syndroom gevonden wordt (Hoofdstuk VIII). Carpenter (1976), verwijzend naar Scheibel en Scheibel (1958), vermeldt ook dat de hersenzenuwkernen rijk voorzien zijn van reticulaire vezels afkomstig uit de gedeelten van de formatio reticularis die corticoreticulaire projecties ontvangen. En dit zijn nu juist de nucleus gigantocellularis en de nucleus reticularis pontis. De myoclonieën van de oogbollen ontstaan waarschijnlijk onder invloed van de fasciculus longitudinalis medialis die veel vezels uit de vestibulaire kernen ontvangt. De laatstgenoemde structuren worden op hun beurt weer beïnvloed door de nucleus fastigii. Deze invloeden verlopen zeker gedeeltelijk via de formatio reticulariskernen (Carpenter, 1976). Tenslotte willen we de fraaie studie van

De Montigny en Lamarre (1973) gebruiken als een neurofysiologische ondersteuning van de invloeden van de olijf via de nucleus fastigii op de nucleus gigantocellularis. Zij gebruikten de reversibele Mao-remmer harmaline om gegeneraliseerde onwillekeurige ritmische bewegingen op te wekken, fraai synchroon optredend in a- en antagonist. De proefdieren waren direct achter de nucleus ruber gedecerebreerd. Zij vonden ritmische ontladingen in de oliva inferior, de nucleus fastigii en de nucleus gigantocellularis en de vestibulaire kernen, welke ritmische ontladingen primair bleken te ontstaan in de olijf en via de nucleus fastigii de andere genoemde arealen beïnvloedden. De relatie olijf en nucleus fastigii was identiek aan de relatie olijf en nucleus gigantocellularis.

We zijn van mening dat we in de anatomische en neurofysiologische beschouwingen voldoende gegevens aangevoerd hebben om de nucleus gigantocellularis en nucleus reticularis pontis als hoofdkernen voor het ontstaan van myoclonieën te beschouwen. Hiermee is natuurlijk het probleem nog lang niet opgelost. Het blijft b.v. onduidelijk waarom dit systeem zich plotseling vreemd gaat gedragen. Afhankelijk van de aetiologische momenten, waarbij gedacht kan worden aan vasculaire afwijkingen, metabole stoornissen, infecties, tumoren, of functionele afwijkingen zullen diverse soorten myoclonieën kunnen ontstaan. Dat er velerlei soorten myoclonieën kunnen ontstaan is bovendien gezien de uitgebreide suprabulbaire systemen wel te verwachten. Afhankelijk van de laesies zullen er verstoringen van een grondritme plaatshebben, zal de uitbreiding anders zijn, zal de bijkomende neurologie variëren en zal de beïnvloedbaarheid wisselen. Dat er tenslotte spinale myoclonieën bestaan wekt geen verwondering. Door verstoringen van de balans van de op de spinale neuronen gesuperponeerde systemen ontstaan per slot van rekening alle myoclonieën.

ESSENTIËLE MYOCLONIEËN

A. Inleidng.

In de literatuur treft men het beeld van de essentiële myoclonieën onder diverse benamingen aan paramyoclonus multiplex (Friedreich, 1881), essentiële myoclonieën (Book en Sjogren, 1970, Feldmann en Wieser, 1964, Schaeffer en Wieser, 1964; Biemond 1963), hereditaire essentiële myoclonieën (Mahloudji en Pikielny, 1967, Daube en Peters, 1966), familiale myoclonieën (Lindenmulder, 1933) en familiale essentiële myoclonieën (Korten en medewerkers, 1974). In het algemeen kiezen we voor de benaming essentiële myoclonieën terwijl het adjectief familiair toegevoegd wordt wanneer er sprake is van een autosomaal dominante erfelijkheidsgang.

Friedreich beschreef in 1881 een 50-jarige man die na een heftige schrik onwillekeurige, kortdurende, snelle, met kortdurende intervallen optredende spierschokken, zonder duidelijk bewegingseffect over een gewricht ging vertonen. De schokken waren vooral gelocaliseerd in bovenarmen en bovenbenen, ze traden veelal in homologe spieren op, doch waren asynchroon en dysritmisch. De intensiteit en frequentie wisselden sterk en namen toe bij emoties en opwindning, bij cutane prikkels en bij inslapen en ook bij passief rekken van de spier. Friedreich vermeldde echter uitdrukkelijk dat ze in ernst afnamen en zelfs verdwenen bij willekeurig of automatisch uitgevoerde bewegingen. Vooral dit laatste is in tegenspraak met de bevindingen van vele latere auteurs (Biemond, 1963, Feldmann en Wieser, 1964, Book en Sjogren, 1970, Daube en Peters, 1966, Mahloudji en Pikielny, 1967 en Van Bogaert, 1949) die stelden dat ze juist toenamen bij bewegingen, vooral bij fijnere motoriek, doch niet bij zwaardere arbeid. Bij zware lichamelijke arbeid hinderen de myoclonieën dus niet of nauwelijks, terwijl bijvoorbeeld het schrijven er ernstig door wordt belemmerd. Door vrijwel alle latere auteurs wordt er ook op gewezen, dat het niet alleen elementaire, doch zelfs vooral complexe myoclonieën zijn, die gezien worden, geleidelijk werd tevens duidelijk dat de localisatie veelal meer uitgebreid was en dat naast geïsoleerde solitaire gevallen ook duidelijk hereditaire vormen bestonden. Mahloudji en Pikielny (1967) stelden dat het om een benigne syndroom ging en noemden de volgende diagnostische criteria

1. De myoclonieën beginnen in de eerste of tweede decade.
2. Er is geen verschil tussen de sexen.
3. Er is een benigne verloop, de levensduur is niet verkort.
4. Er is een dominant overervingstype met variabele expressie.
5. Epileptische aanvallen, dementie, ataxie of andere neurologische afwijkingen treden niet op.
6. Het EEG is normaal.
7. De myoclonieën hebben een voorkeur voor het gelaat, de romp en de proximale extremitetsspieren. De myoclonieën komen veelal gegeneraliseerd voor, doch kunnen beperkt zijn tot een lichaams-helft en zelfs segmentaal optreden, ze zijn afwezig gedurende de slaap en nemen toe bij emoties.

Ons inziens moeten aan deze criteria andere toegevoegd worden: de myoclonieën zijn elementair of complex, dysritmisch, veelal asynchroon, en hoewel vaak in homologe spieren optredend, asymmetrisch, hoewel vermenging met ritmische en synchrone myoclonieën herhaaldelijk gezien wordt (Biemond, 1963; Daube en Peters, 1966; Böök en Sjögren, 1970 en Korten en medewerkers 1974). Qua karakter betreft het vooral houdings- en actiemyoclonieën. De frequentie wisselt sterk. Naast 3-4/sec worden schokken om de paar minuten gezien. De duur van de schokken, electromyografisch gekenmerkt door een interferentiepatroon van normale potentialen met meestal een lichte ruitvorm, varieert tussen enkele tientallen tot honderdtallen milliseconden. De myoclonieën nemen toe bij emoties, acoustische prikkels, inslapen, houding en actie, terwijl lichamelijke en geestelijke rust, slaap en alcohol een duidelijk sederend effect hebben.

Hoewel meerdere auteurs (Crouzon en medewerkers, 1927; Gilbert en medewerkers, 1963; Feldmann en Wieser en Schaeffer en Wieser, 1963; Van Bogaert, 1949) in hun casuïstiek melding maakten van het voorkomen van ritmische contracties bij patiënten met essentiële myoclonieën, wezen wij (Korten en medewerkers, 1974) als eerste auteurs uitdrukkelijk op het gezamenlijk voorkomen van essentiële tremoren en essentiële myoclonieën. Dit gezamenlijk voorkomen wordt zowel binnen een familie als bij de individuele patiënt gezien, waarbij opvalt dat de tremoren meestal op iets oudere leeftijd gezien worden. Een zeer nauw verband tussen deze beide syndromen wordt ook waarschijnlijk door onze studie van de karakterstructuren van deze patiënten lijdend aan deze beelden, terwijl tenslotte de erfelijkheidsgang autosomaal dominant is met wisselende penetrantie, met daarnaast het voorkomen van solitaire gevallen.

Bij al onze patiënten werd het psychologisch onderzoek verricht door

K Ketterings, aan wie we ook het volgende citaat ontlelen met betrekking tot de patienten, lydende aan essentiële tremoren (Ketterings en Korten, 1973)

„Beim Studium der Falle erhält man den Eindruck, dass der vom essentiellen Tremor Betroffene sich in hohem Grade mit seinen eigenen vitalen Bedürfnisspannungen identifiziert, im Gegensatz zum schweren Neurotiker, der verlernt hat, diese Bedürfnisspannungen zu fühlen bzw. fühlen zu können. Der essentielle Tremorpatient scheint seine Bedürfnisspannungen nicht mit Hilfe von Verdrängungsmechanismen aufheben zu können, er ist ihm alles vollkommen bewusst, es wird keine Zäsur hinsichtlich der Vergangenheit geschaffen. Man findet bei ihm durchwegs eine gute affektive Begabung, eine gute Imagination, Kreativität und Feinfühligkeit. Unter normalen Bedingungen, wo von einer Bedrohung keine Rede ist, äussert er seine Gefühle mühelos. Trotz der ungebrochenen Identifikation mit sich selbst und der Gewandtheit, mit der er sich äussert, fällt es ihm doch nicht leicht, sich unbehindert nach aussen zu realisieren. Seine grosse Empfindlichkeit bringt eine Verletzlichkeit mit sich, der er offenbar ziemlich machtlos gegenübersteht. Es scheint ihm an Oppositionsvermögen zu mangeln, was er mitunter voll Ekel als Mangel an Mut erlebt. Er kann sozusagen keine Hornhaut auf der Seele bekommen. Bestätigung und Akzeptiertwerden sind deshalb von grosser Bedeutung. Man bekommt ferner den Eindruck, dass diese mitweltliche Situiertheit oft durch die Art der Mutterfigur, die zur Identifikation notigte, mitbedingt ist. Die Anpassung an die Umgebung, besonders wenn sie nicht genau bekannt ist, macht oft den Eindruck, als ob der Patient eine Rolle spielt, wobei er sowohl Schauspieler wie Spielleiter ist. Das geschieht jedoch auf eine prinzipiell andere Weise als bei dem theatralischen Gebaren des Hysterikers, der wegen verdrängter Bestrebungen und ohne es selbst zu merken, meint, mit der Rolle identisch zu sein. Hier handelt es sich um das Unvermögen, sich in seiner vollen, verletzlichen Identität ohne jeden Schutz auszuliefern. Vielleicht ist das der Grund, warum der Patient gerne Deckung sucht hinter jemandem, der für ihn einsteht, ihn beschützt, oder hinter einer deutlichen, akzeptierten Rolle wie z.B. dem Beruf. Er spielt in einer Hierarchie lieber die zweite Geige als die erste. Das steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Tatsache, dass er zumeist kein guter Organisator ist, weil er leicht die grosse Linie aus dem Auge verliert, denn wichtige Einzelheiten, mitunter aber auch Kleinigkeiten, seine übermässige Sensitivität ansprechen. Trotz vollem Einsatz der Persönlichkeit zur Erzielung eines guten Resultates läuft er mitunter wegen seiner Gespanntheit doch fest. Kommt dazu noch die Angst vor

Fehlschlagen so kann ein Circulus vitiosus entstehen. Häufig sind solche Patienten auffallend gute Rechner. Sie sind sehr empfindlich für allerlei sensorielle Impulse. Bei Erschrecken vor plotzlichen Geräuschen reagieren sie mit einem „startle response“.

Deze beschrijving gaat ook op voor de bij ons bekende patienten met essentiële myoclonieën.

Aansluitend aan deze psychologische gegevens, willen wij nu een poging doen zin en betekenis van myoclonieën verder te doorgronden, kortom te leren kennen. Met name de essentiële myoclonieën en de inslaapmyoclonieën lijken voor dit doel bijzonder geschikt, aangezien we dan uit kunnen gaan van een morfologisch intact centraal zenuwstelsel. Mogelijk dat we dan ook de overgang kunnen vinden van een normaal fysiologisch functioneren naar de pathofysiologie.

Zo juist, maar ook reeds in hoofdstuk V noemden wij de „startle response“ (to startle: doen schrikken, doen ontstellen, onaangenaam verrassen en a startle: de schrik, de schok). Halliday (1975) legde een verband tussen deze respons, de Blitz, Nick und Salaam krampen en de chaotische, irregulaire myoclonieën bij lijdende aan myoclonus epilepsie. Wij vonden bij lijdende aan essentiële tremoren en myoclonieën dat de „startle response“ makkelijk optrad en wij willen er op wijzen dat de inslaapmyoclonieën hier wel zeer sterk op gelijken. Vermeldenswaardig in dit kader zijn de bevindingen van Vanasse en medewerkers (1976), die plotseling optredende flitsende bewegingen, enigszins lijkend op huiveren en soms gecombineerd met een zekere verstijving, met flexie van hoofd, romp en ellebogen en adductie van ellebogen en knieën, beschrijven bij babies en kleuters, afkomstig uit families met essentiële tremoren. Al hun patienten toonden, over het algemeen enkele jaren na het begin van optreden van deze bewegingen, kenmerken van essentiële tremoren. Het optreden van de flitsende bewegingen, die sterk doen denken aan een „startle response“, was wisselend, soms meer dan 100 maal per dag. Er was een sterk provocerende invloed van emoties en stress. Na kortere of langere tijd, in de orde van jaren trad spontaan een verbetering op.

Analysierend kunnen wij stellen, dat wij bij de dicht bij de normale fysiologie staande myoclonieën, zoals de inslaapmyoclonieën, de myoclonieën optredend bij de lichamelijk en/of geestelijk vermoeide mens maar ook bij de essentiële myoclonieën een motorisch patroon zien, dat als weinig specifiek overkomt, doch als instinctief en algemeen geldend imponeert. Halliday (1975) wees op de biologische waarde (zie hoofdstuk V). Wij zijn van mening dat de betekenis voor de mens ruimer is geworden. Deze betekenis lijkt ons niet alleen meer te liggen

op het niveau van de loutere biologische somatomotoriek. De bovengenoemde myoclonieën treden op bij toestandsveranderingen, die te maken hebben met drempelsituaties en mogelijk overschrijdingen op de grens van waken en slapen, op de grens van minder of onaan gedaan en sterk aangedaan, gegrepen in de wereld staan, op de grens van donker en licht, op de grens van stilte en geluid. De myoclonieën zijn gedragingen, uitwendig waarneembare somatomotorische patronen, waarvan het motorische als objectief vaststelbare, boven zichzelf uit verwijst en gaat functioneren als symbool van iets anders, dat niet zelf motorisch is, door gedragingen wordt de geaardheid van het innerlijk tot uitdrukking gebracht, zij vertegenwoordigen het innerlijk. Anders gezegd de myclonie kan objectief gezien, opgevat worden als een bepaalde schokachtige contractie van een spier, doch tevens en tegelijk is die schokachtige beweging een deelstuk van een existerend subject dat kennend, voelend en handelend in de wereld staat. Dit is niet alleen geldig voor de fysiologische doch ook voor de pathologische myoclonieën, waar het zenuwstelsel functioneel of structureel afwijkend is, waardoor aan de situaties, die ontmoet worden, een andere zin en betekenis als normaal gegeven wordt.

Het vraagstuk van de myoclonie kan functioneel neuro-anatomisch, neurofysiologisch, pathofysiologisch, biochemisch en psychologisch gevat worden, waarmee ongetwijfeld zeer belangrijke deelaspecten gegrepen worden. Ze krijgen echter eerst hun volle betekenis wanneer zij gevat worden binnen het kader van een existentieel antropologische beschouwing. Het gaat waarschijnlijk om normale of ziekelijke gedragingen, ter beschikking gesteld aan de mens, om zich op primitieve manier, anonym (zonder te spreken) te uiten aan zijn omgeving, over datgene, wat hij onbewust of bewust in zich „omdraagt” en waaraan hij onderworpen is.

We geloven dat dit ook voor extrapyramidale bewegingsstoornissen geldt chorea, athetose, torsiedystonie en tremor, doch ook voor de schokkende bewegingen van de hystericus benevens voor intentionele bewegingsstoornissen. De betekenis van de intentionele bewegingsstoornissen ligt dan in het voortdurend uiten van negatieve aspecten binnen het levend bestaan, welke aspecten op zichzelf niet motorisch van aard zijn.

We zijn tenslotte van mening dat deze opvatting consequenties heeft voor de therapie; de therapie, die reeds begint met het participeren waarnemen. We willen hier zelfs stellen, dat wil de geneeskunde een menselijke en menswaardige geneeskunst blijven, deze manier van waarnemen essentieel is. In het gedeelte C van dit hoofdstuk wordt

de therapie aan de hand van de behandeling van een individuele patiënt geschetst

Wat betreft de differentieel diagnostiek zijn er weinig moeilijkheden. Actiemyoclonieën komen voor bij status na cerebrale hypoxie (het zogenaamde syndroom van Lance-Adams), bij dyssynergia cerebellaris myoclonica (het syndroom van Ramsay Hunt), in sommige gevallen van myoclonus epilepsie volgens Unverricht en Lundborg (Van Bogaert en medewerkers, 1950), bij de hepatolenticulaire degeneratie volgens Wilson en bij meerdere intoxicaties zoals met methylbromide (Franken en medewerkers, 1960, Langlois en medewerkers, 1963 en Gastaut, 1968 en piperazine (Castaigne en medewerkers, 1968, Begue en Lasfargues, 1970). De meeste beelden zijn op basis van de anamnese reeds uit te sluiten. Moeilijkheden kan alleen het Ramsay Hunt syndroom geven, temeer daar dit weinig scherp gedefinieerd is. Op basis van de studies van Hunt (1914, 1915 en 1921) en de latere studie van Roger en medewerkers (1968) zijn de volgende categorieën binnen dit syndroom te onderscheiden:

1. Patienten met alleen kernsymptomen: cerebellaire dyssynergie en actiemyoclonieën
2. Patienten met deze kernsymptomen met spontane elementaire myoclonieën. Deze vorm is vaak autosomaal recessief en frequent gecombineerd met symptomen van Friedreich ataxie.
3. Patienten met een keisyndroom en daarnaast epilepsie, van veelal gegeneraliseerd convulsieve vorm.

Vooraf de eerste categorie kan soms problemen geven aangezien het vaak geen eenvoudige zaak is met zekerheid te stellen dat bij houdings- en actiemyoclonieën er niet tevens sprake is van cerebellaire verschijnselen. Het ontbreken van progressie, de familieanamnese, het normale EEG en het ontbreken van dysarthrie wijzen toch wel in de richting van de essentiële myoclonieën.

Het is tot dusver niet gelukt bij pathologisch-anatomisch onderzoek karakteristieke laesies aan te tonen bij gevallen van essentiële myoclonieën. Zoals reeds in het hoofdstuk over fysiologie gesteld zijn we van mening dat de functiestoornis gezocht dient te worden in de formatio reticularis op pontien en medullair niveau.

Reeds enkele malen werd de term essentiële tremor gebruikt, temeer daar gesproken wordt in deze studie over een combinatie van essentiële myoclonieën met ritmische fenomenen die als een tremor imponeren, lijkt het ons in dit kader wel zinvol iets uitgebreider in te gaan op het fenomeen van de essentiële tremoren. Het betreft hier een reeds lang bekende aandoening. Als oude overzichtsstudies in de literatuur

noemen wij Dana (1887), Flatau (1908), Pelnar (1913), Minor (1922, 1927-1936), Taranto (1934) en Critchley (1949). Het gaat hier om een autosomaal dominante niet progressieve of nauwelijks progressieve, nauwelijks invaliderende aandoening met als belangrijkste en eigenlijk enige symptoom het optreden van tremoren. De tremoren zijn in rust nauwelijks aanwezig, doch worden direct manifest wanneer willekeurige bewegingen uitgevoerd gaan worden en vooral bij het aannemen of vasthouden van een bepaalde houding. Er is dus een duidelijk statisch intentioneel moment van belang. De tremor is meestal gelocaliseerd in de bovenste extremiteiten en wordt meestal duidelijker bij het spreiden van de vingers of het opheffen van de armen in de zogenaamde predikershouding. De tremor neemt vooral ook toe bij de zeer fijne nauwkeurige motoriek, waarop meerdere auteurs uitdrukkelijk wijzen (Flatau, 1908, Mylle en Van Bogaert, 1940, Hallervorden, 1957, Ederle, 1960). De tremor neemt weliswaar toe bij intentionele bewegingen doch de richting van de beweging op zichzelf blijft stabiel (Hassler, 1953). De frequentie varieert van 4-10/sec soms 12/sec met een voorkeur voor 4-6/sec (Flatau, 1908, Hassler, 1953, Larsson en Sjogren, 1960, Koch, 1963, Sigwald en Raverdy, 1967). Vaak is de tremor van de bovenste extremiteiten vergezeld van een tremor van het hoofd. Men onderscheidt een juveniele, een adulte en een seniele vorm, afhankelijk van de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden. In zeker 50% van de gevallen verschijnt de tremor voor het 20e levensjaar (Elsasser, 1941) terwijl een andere piek gezien wordt bij de leeftijd van 50 jaar (Larsson en Sjogren, 1960).

B. Familiaire essentiële myoclonieën.

In 1881 beschreef Friedreich een patiënt wiens symptomen hij samenvatte onder de term paramyoclonus multiplex. Het ging hier om korte, snelle, met slechts geringe intervallen terugkerende, onwillekeurige contracties in een reeks spieren. Het abrupte, bruuske, schokkende karakter van de contracties is het algemene kenmerk waardoor een naar andere criteria zeer heterogene groep verschijnselen toch samengebracht wordt in het begrip myoclonie. Uitgaande van de myoclonie die zich beperkt tot een spier of gedeelte daarvan (elementaire myoclonieën) presenteert zich naar het aspect der uitgebreidheid over de complexe myoclonie, die meerdere synergisten betreft en aanleiding is tot een bewegingsexcursie over een gewricht, een vloeiende overgang naar de raptale beweging van een gehele of gedeeltelijke extremiteit of zelfs grote delen van het lichaam (de zogenaamde „sursaut” van de Fransen). Naar de andere zijde gaat de elementaire myoclonie geleidelijk aan over in de pseudofasciculatie en benigne fasciculatie. Specificatie naar andere criteria zoals uni- of bilateraal voorkomend, spontaan of geprovoceerd, ritmisch of dysritmisch, synchroon of asynchroon, sporadisch of continu optredend, spreiding over synergisten, dan wel antagonisten, alsmede de topografische verdeling van de getroffen spieren leidt tot een bonte diversiteit van syndromatische verschijningswijzen. Decennia lang hield de publicatie van Friedreich tong en pen actief over de vraag of het hier een ziekte – dus een zelfstandig syndroom – gold, dan wel slechts een verbijzonderde uitingsvorm van een bekende nosologische entiteit. Met andere woorden: Is er plaats voor de zogenaamde essentiële myoclonieën?

Casuïstiek: In 1970 werd een 49-jarige man ter observatie opgenomen vanwege onstuitbare bewegingsonrust. Deze dateerde al van kort na de lagere school, doch aanvankelijk had hij er hoegenaamd geen hinder van. Als een plaag ervaart hij het sinds het moment dat in 1944 een brandende Spitfire in zijn onmiddellijke nabijheid neerstortte. Sindsdien heeft hij ook, voelt hij zich zenuwachtig en schrikt hij heftig bij ieder hard geluid. Geleidelijk aan verdwenen de onwillekeurige bewegingen nagenoeg volledig. Op 43-jarige leeftijd keerden zij weer in alle hevigheid terug, nu in aansluiting aan het getuige zijn

Familiaire essentiële myoclonieën betreft een herpublicatie van „Familial Essential Myoclonus”. Het werd gepubliceerd in Brain (1974) 97, 131-138.

De auteurs waren J. J. Korten, S. L. H. Notermans, C. W. G. M. Frenken, F. J. M. Gabreëls en E. M. G. Joosten. Door de uitgevers van Brain en de medeauteurs is toestemming hiertoe verleend

van een zwaar ongeval dat zijn collega overkwam. Ruim een jaar later trad opnieuw een evidente verergering van de klachten op toen zijn oudste broer door verhangingsuicide pleegde. Daar hij bemerkte had dat hij onder alcohol geen last meer ondervond van de dyskinesie, onttaarde dit in het dagelijks gebruik van grote hoeveelheden alcohol gedurende meer dan een jaar nam hij minimaal $\frac{3}{4}$ liter cognac tot zich per dag. Pas dan beefde en schokte hij niet meer. In de slaap waren er geen schokken of tremoren. Er is geen intellectuele deterioratie opgetreden en nimmer hebben zich epileptische verschijnselen voorgedaan.

Bij onderzoek wordt een fors gebouwde pycknisch dysplastische man gezien met een plethorisch gelaat en talrijke teleangiectasieën over de wangen. Bij het algemeen somatisch onderzoek worden geen afwijkingen vastgesteld. Zeer opvallend zijn abrupte, kortdurende onwillekeurige spiercontracties in de bovenarmen, buikmusculatuur en lange rugspieren. Deels geven ze geen aanleiding tot een bewegingseffect, vaak echter ziet men groepsgewijze dysritmische clonieren in romp en buikwand, waardoor het hele lichaam in een onregelmatige schudbeweging gebracht wordt, tijdens welke het respiratorische ritme verstoord wordt. Deze myoclonieën treden spontaan bij de ontspannen liggende patient op, ze worden echter duidelijk bevorderd door emoties, geluidsprikkelers, schrikken, het bekeken worden, contact met hem niet vertrouwde personen en vooral door tonusverhogingen in het algemeen en de aanzet tot houdingsveranderingen in het bijzonder. Een sederend effect op de myoclonieën hebben de slaap, alcohol en de beslotenheid van het eigen gezin. Alhoewel bilateraal symmetrisch voorkomend, wat de aangedane spieren betreft, is er een duidelijke asynchronie en rechtszijdig overwogen wat betreft frequentie en amplitudo. Ook is er enige dysritmie niet alleen van binnen een salvo gegroepeerde contracties, maar ook van de salvo's onderling. De intervallen tussen de opeenvolgende salvo's zijn zeer gevarieerd. Nu eens is er een frequentie van 3 à 4 per seconde, dan weer moet meerdere minuten gewacht worden tot een volgende ontlading zich aanbiedt. De frequentie wisselt van dag tot dag, soms zelfs van uur tot uur. Daarnaast heeft hij nagenoeg ritmische bewegingsexcursies van handen en vingers in het dorsopalmaire vlak. De frequentie wisselt van 3-4/sectot 6 en soms tot 11 à 12 per seconde. In rust zijn de tremoren weinig uitgesproken. Intensiteit en frequentie nemen toe bij tonusverhoging en emoties. Opvallend is de nagenoeg permanente nee-schudbeweging van het hoofd, de frequentie is 3-6/sec. Ogenschijnlijk bestaat er een zekere reciprociteit tussen het optreden van dysritmische myoclonieën van de romp en de pseudoritmische

bewegingen in hoofd en handen. Er zijn geen pyramidale, striataire of cerebellaire verschijnselen, met name is de topneusproef doelvast ook al wordt het bewegingstraject vooral in de beginfase gestoord door op de houdingstremor gesuperponeerde „contractions oppositionnelles”.

Laboratoriumbevindingen: Uitgebreide studies van bloedmorphologie en bloedchemie toonden geen afwijkingen. De 24-uurs uitscheiding in de urine van HVA, VMA en 5-HIAA was normaal. De phospholipid-concentraties waren normaal in het plasma en gering afgenomen in de erythrocyten. Plasma en erythrocyten toonden een afgenomen phosphatidylinositol terwijl de erythrocyten tevens een afname van het phosphatidylserine vertoonden. De waarden voor phosphatidylethanolamine en sphingomyeline waren normaal. De erythrocyten bevatten slechts een spoor van lysolecithin, het fosfaatzuur werd niet bepaald. Zie verder tabel I.

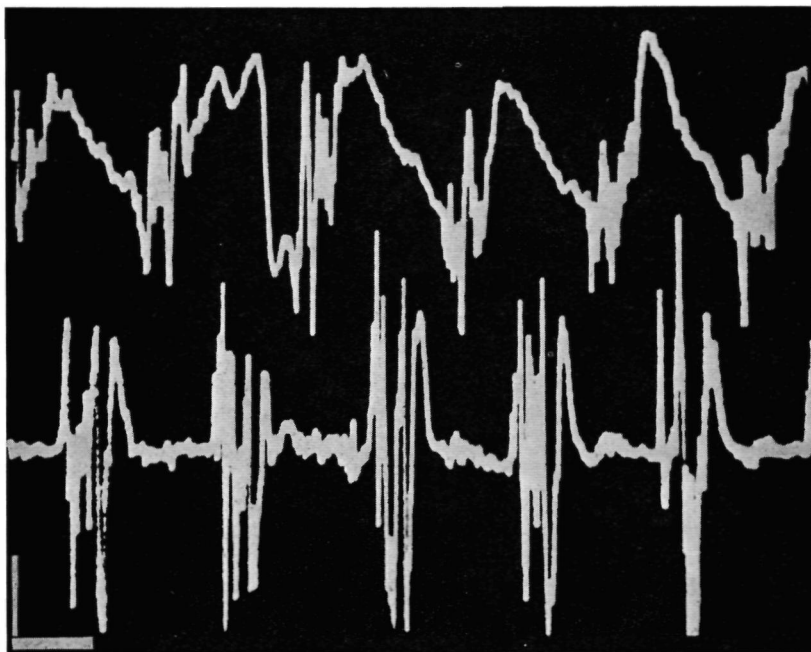


Fig. VI-1

Patiënt met essentiële myoclonieën. EMG-registraties van ritmische ontladingen in de nekspieren. Boven: links en beneden: rechts. Schaal: 100 msec. en 100 μ V.

Tabel I. Phospholipid Concentraties in Erythrocyten en Plasma.

	Plasma	Erythrocyten
Lysolecithin	10 (3,5-9)	spoor (0,5-2,5)
Sfingomyelin	17,6 (16-24)	26,3 (24-28)
Lecithin	62,9 (63-70)	31,0 (25-31)
Fosfatidyl inositol	1,6 (2-3)	spoor (1-2,5)
Fosfatidyl serine	. (0,5-1)	8,4 (10,5-13,5)
Fosfatidyl ethanolamin	2,9 (2-4)	29,3 (25-29)
Fosfaat zuur	NB	NB
Totaal fosfolipiden	224 (170-250)	275 (290-330)

(per 100 ml „packed cells”)

De normale waarden zijn aangegeven binnen de haakjes, de waarden zijn uitgedrukt in molen per 100 mol phosphor verkregen door quantitative twee-dimensionele dunnelaag chromatografie.

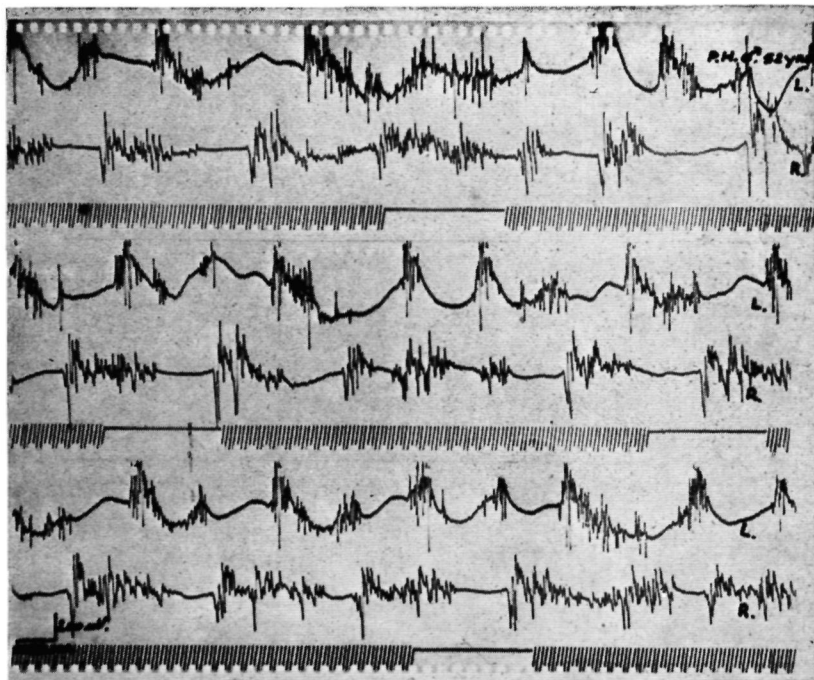


Fig. VI-2

Patiënt met essentiële myoclonieën. Spontane EMG-ontladingen in linker en rechter buikspieren. De myoclonieën zijn dysritmisch en asynchroon. Schaal: 100 msec. en 200 uV.

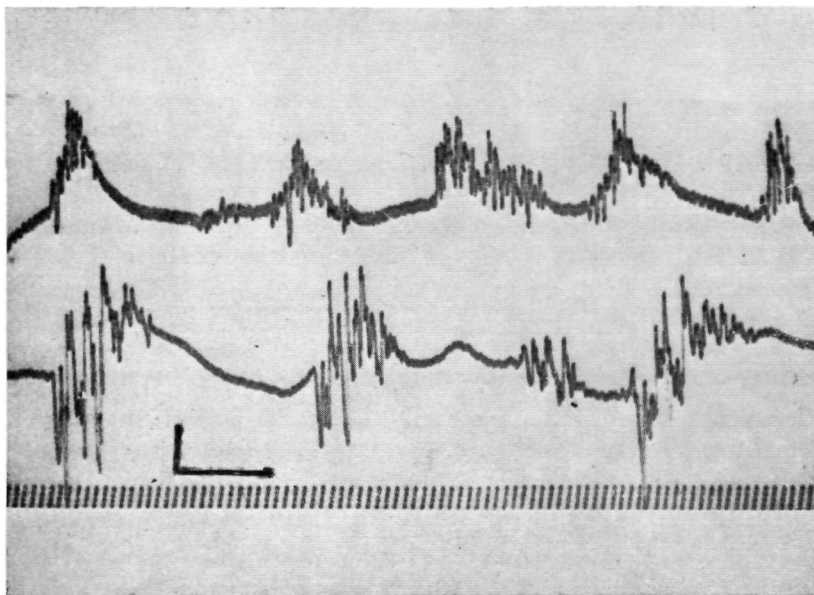


Fig. VI-3

Patiënt met essentiële myoclonieën. Spontane EMG-ontladingen in linker en rechter m. erector trunci. Let op de ruitvorm. Ze zijn asynchroon en dysritmisch. Schaal: 100 msec. en 200 uV.

Electromyografie: Myoclonieën werden geregistreerd in de nekspieren (Fig. VI-1) en in de spieren van rug en buik, waar een sterke asynchronie en een wisselende dysritmie opviel (Fig. VI-2). Gegroepeerde complexen van interferentiepatronen werden geregistreerd in de rugspieren, vaak werd een polypiekconfiguratie aangetroffen. De amplituden varieerden tussen 400 en 4.000 uV met een gemiddelde waarde van 1 mV. De complexen hadden een ruitconfiguratie (Fig. VI-3, VI-4). De duur van de myoclonieën was variabel, variërend van 50-135 msec, met soms een complex tot 300 msec. De intervallen tussen de complexen waren gemiddeld 70-80 msec met grenswaarden van 60 en 220 msec. De frequentie in de rugspieren was ongeveer 6/sec, terwijl in de nekspieren 3-6/sec waargenomen werd. De myoclonieën in de nekspieren verdwenen bij contraheren tegen een weerstand, om direct terug te keren met toegenomen amplitudo wanneer de weerstand week (Fig. VI-5). Een dergelijk fenomeen treedt ook op in gevallen van essentiële tremoren. Het electroencephalogram was normaal. De motorische voortgeleidingssnelheden over de ulnaris, medianus, peroneus en tibialis posterior waren normaal, de H-reflex was niet gefaciliteerd.

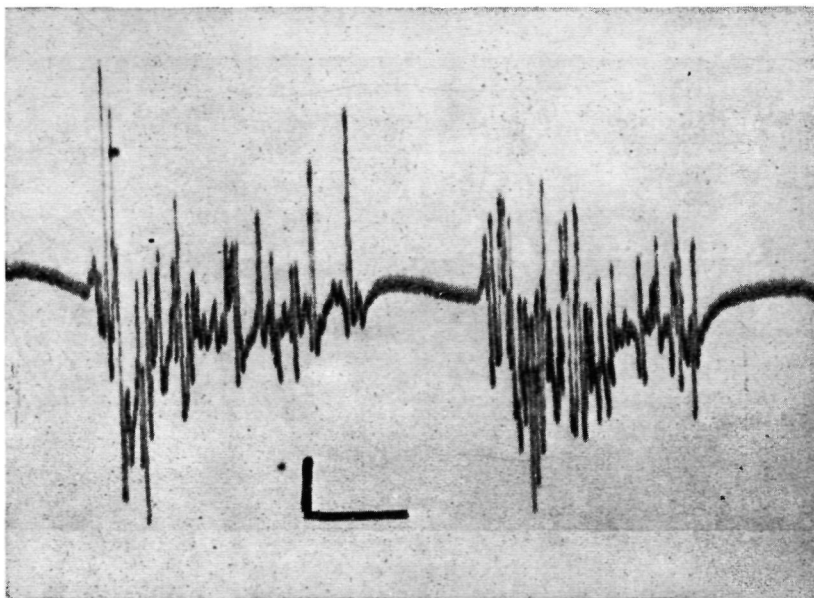


Fig. VI-4

Patiënt met essentiële myoclonieën. Detailopname van de ruitvorm van de myoclonieën. Schaal: 100 msec. en 50 uV.

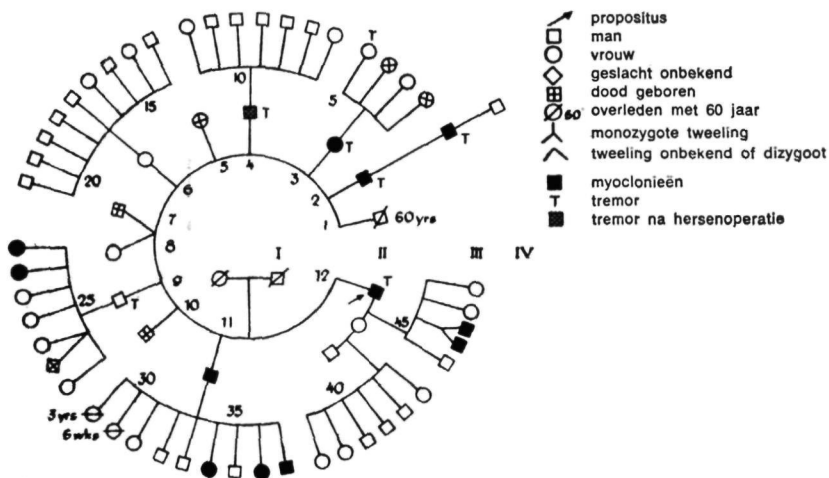


Fig. VI-6

Stamboom van familie met essentiële tremoren en myoclonieën.

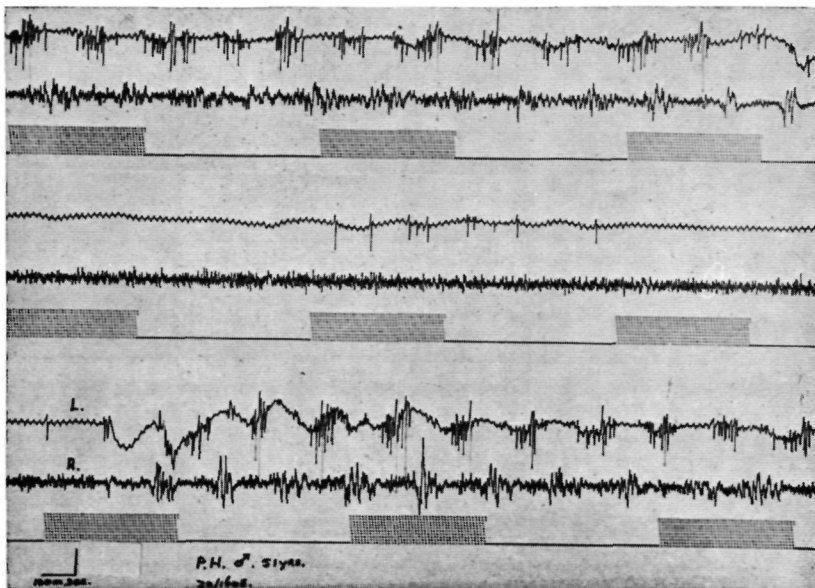


Fig. VI-5

Patiënt met essentiële myoclonieën. Boven: myoclonieën in de linker en rechter nekspieren. Schaal: 100 msec. en 100 uV. Let op de afname in amplituden na willekeurige contractie (midden) en de toename bij wijken van de weerstand. (beneden) Schaal: 100 msec. en 500 uV.

Familie-onderzoek: Door ons werden verder alle in leven zijnde familieleden onderzocht (Fig. VI-6). Bij 15 van hen werden onmiskenbare tremoren en/of myoclonieën vastgesteld. Tremoren werden gezien bij zeven familieleden (II-2,3,4,9,12; III-1,5) zij waren gelocaliseerd in handen, vingers en/of het hoofd. De frequentie bedroeg 6/sec. of 10-12/sec. De amplitudo nam toe bij handeling, in het bijzonder als deze fijne motoriek vereiste, ten overstaan van vreemden en bij emoties. Ook het bewaren van een houding werkte provokerend. Bij enkele van hen werd het bewegingstraject gestoord door clonieën die uitgingen van de proximale delen van de extremiteiten. De tremoren voldeden aan de criteria voor essentiële tremoren. Elementaire maar vooral complexe myoclonieën werden vastgesteld bij twaalf personen (II-11,12; III-1,22,23,34,36,37,45,46 en in mindere mate II-2,3). Bij de laatste twee stond de tremor evenwel op de voorgrond. De myoclonieën traden spontaan op in rust, maar werden duidelijk gefaciliteerd door aanspannen van de spieren in het bijzonder in het kader van geïntendeerde houdingen en bewegingen. Bij allen waren

ze gelocaliseerd in de spieren van bovenarm en/of schoudergordel, in zeven gevallen waren de nekspieren aangedaan (III-22,34,36,37,45, 46, II-12) terwijl bij drie personen de lange rugspieren en de buikspieren waren aangedaan (tabel II) De myoclonieën waren asymmetrisch, asynchroon en dysritmisch Als bijzonderheden werden bij het familie-onderzoek verder nog vastgesteld in acht gevallen hyperkeratosis palmaris (II-2,3, III-7,11,12,24,45,46) in drie gevallen psoriasis (II-2,12, III-48) in een geval (III-11) een dystrophia adiposa genitalis, in een geval (II-3) een hyperostosis frontalis interna, een verkorting van een been (III-44) en een nephrotisch syndroom in twee gevallen (III-29,30) Er werden geen fundusafwijkingen, geen dementering, geen epilepsie vastgesteld, (met uitzondering van III-45,46). Er waren geen aanwijzingen voor een heredoataxie van Friedreich of een ander familiair neurologisch lijden

De leden van de onderzochte familie leggen met de onderzoekers een buitengewoon hartelijk contact Ze zijn uitermate cooperatief tot op het serviele af Ze hebben een bloeiend affectief leven, gevoed door een sterke sensitiviteit Samenkomsten munten uit door gezelligheid en groeien spontaan uit tot feestelijke ontmoetingen. Zij hebben dan geen last van hun klachten Overigens staan de „bevers” binnen de familie bekend als eigenwijs, ze zouden zich ook snel verongelykt en ten achter gesteld voelen. Het zijn „moederskindjes”, sensibel en snel geroerd door alledaagse emotionele situaties, die hun tot in de nachtelijke dromen bezig houden Veel van de familieleden zijn geen intellectuele hoogvliegers te oordelen naar de dubblures op school Opmerkelijk was dat zelfs bij hen het rekenen het beste was. Hogere scores voor taal werden vooral gehaald door de niet dyskinetische familieleden Ze hebben een bloeiende imaginatie De sensorische functies als ruken en proeven zijn goed in tegenstelling tot wat bij Parkinson-patienten wordt gevonden

De eenenige tweeling (III-45,46) verdient nog aparte aandacht, ze werden na een normale zwangerschap drie weken te vroeg geboren, beiden wogen 5 pond, van de 4e tot de 8e dag zijn zij kanariegeel geweest, zonder dat een rhesusincompatibiliteit vastgesteld kon worden Drie maanden lang hebben zich ernstige voedingsmoeilijkheden voorgedaan, terwijl stoornissen in de regulering van de lichaamstemperatuur problemen gaven Al deze tijd hebben ze tot cyanose leidende bronchitiden gehad, hetgeen nog verergerde na een pokkenvaccinatie Toen wij ze voor het eerst onderzochten in 1970 waren ze 12 jaar oud. De myoclonieën bij de oudste waren identiek aan die bij de vader echter minder uitgesproken, de broer had aanzienlijk minder clonieën die vooral in rug en nek gelocaliseerd waren Bij beide jongens toonde

het EEG paroxysmaal gegeneraliseerde theta-golven en vooral tijdens stroboscopie gegeneraliseerde piekgolfparoxysmen. Er was geen verband van deze paroxysmen met myoclonieën.

Tabel II

		Leeftijd						
Nummer	Leeftijd	bij het begin	Tremor	Myoclonus	Nek	Armen	Rug	Abdomen
II ₂	60	Volw.	+	+		+		
III ₁	29	Geboorte	+	+		+		
II ₃	61	55	+	+	+	+		
III ₅	18	?	+			+		
II ₉	54	35	+		+	+		
III ₂₂	22	6		+	+	+		
III ₂₃	21	6		+		+		
II ₁₁	53	Kind		+		+		
III ₃₄	19	15		+	+	+		
III ₃₆	14	?		+	+	+	+	+
III ₃₇	12	?		+	+	+		
II ₁₂	49	12	+	+	+	+	+	+
III ₄₅	12	Kind		+	+	+	+	+
III ₄₆	12	Kind		+	+	+		
II ₄	59	41	+		+	+		

Tabel III
Bloedgroep

Patiënt	ABO	Rhesus	M	N	S	s	P	K	k	Kp ^a	Kp ^b	Fy ^a	Fy ^b	Jk ^a	Jk ^b	Lu ^a	Lu ^b	Le ^a	Le ^b
II-12	A	ccdee	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-
III-45	A	ccDEe	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
III-46	A	ccDEe	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-

Discussie: Het feit dat we enerzijds bij patiënten met essentiële tremoren myoclonieën waarnamen en omgekeerd zeven leden van de onderzochte familie lijdende aan essentiële myoclonieën een essentiële tremor bleken te hebben, terwijl bovendien een viertal gevallen gezien werd met de combinatie van tremoren en myoclonieën in deze familie leek ons te duiden op meer dan een toevallige coincidentie. Bestudering van casuïstiek aangaande patiënten en families met essentiële myoclonieën bracht meer van dergelijke gevallen aan het licht (Van Bogaert, 1949; Feldmann en Wieser, 1964; Schaefer en Wieser, 1964; Crouzon en medewerkers, 1927; Gilbert en medewerkers, 1963). Voor

de opvatting dat essentiële tremoren en essentiële myoclonieën een innerlijke samenhang met elkaar hebben menen we tevens steun te mogen putten uit de bevinding dat bij onze patient perioden van nagenoeg ritmische ontladingen afwisselden met fasen van asynchrone, dysritmische myocloniecomplexen en min of meer alternerende met de bilateraal synchrone. Ook Schaefer en Wieser (1964) vonden bij twee van hun drie patienten naast myoclonieën, ritmische ontladingen van 5-6 sec in de *musculi rectus abdominis* en *longissimus dorsi*, vooral als hier een zekere voorspanning bestond. Activiteit en inhibitiefasen duurden 80-100 msec. Als er myoclonieën optraden viel dat altijd samen met de activiteitsfasen. Bovendien stelden deze onderzoekers vast dat hun patienten sterke neiging vertoonden om op goed gekozen stimuli met ritmische continue activiteit te reageren. Meerdere karakteristika van beide beelden zijn gelijk, beide beelden kunnen solitair en autosomaal dominant voorkomen. In beide wordt de dyskinesie versterkt of is slechts aanwezig bij actieve houding en beweging. Beide kunnen op iedere leeftijd beginnen met een voorkeur voor de jeugd. Beide tonen spontane remissies en exacerbaties, beide staan bijzonder steek onder invloed van stress-situaties. De benigne essentiële tremor reageert gunstig op alcohol. In onze families reageerden zowel de myoclonieën als de tremoren goed op alcohol. De persoonlijkheidstrekken van de patienten met essentiële myoclonieën zijn identiek aan die bij patienten met essentiële hereditaire tremoren (Kettingers en Korten, 1973). Tenslotte moet gesteld worden dat beide beelden binnen een familie zich kunnen presenteren, zelfs binnen een patient. Het was opmerkelijk dat vooral de jongere generatie myoclonieën toonde en de oude generatie tremoren. Vrijwel alle patienten met tremoren kregen hun symptomen in de vroege volwassenheid doch de myoclonieën ontwikkelden zich over het algemeen eerder. De beschreven familie adstrueert niet alleen dat tussen houdings- en actietremoren enerzijds en houdings- en actiemyoclonieën anderzijds een geleidelijke overgang bestaat, zoals beweerd wordt door Gastaut (1963), Bonduelle (1968) en Castaigne en medewerkers (1968) maar wellicht ook dat beide fenomenologische varianten zijn van eenzelfde genetische wortel. Wij vonden geen positieve argumenten om de mening van Lance te ondersteunen dat essentiële myoclonieën mogelijk als variant te beschouwen zijn van idiopathische epilepsie (Lance, 1969). De epileptische verschijnselen bij de beschreven tweeling kunnen voldoende verklaard worden door de postnatale problemen. Het pathofysiologisch mechanisme dat aan deze myoclonieën ten grondslag ligt is onbekend, noch bij essentiële tremoren noch bij essentiële myoclonieën werden ondubbelzinnige pathologisch-anato-

mische afwijkingen vastgesteld. Met de mening van Van Bogaert (1949) Daube en Peters (1966) dat het om een bulbopontocerebellaire dysfunctie gaat kunnen we instemmen. Afwijkingen in de samenstelling van de neuronmembranen heeft natuurlijk effect op de biochemische en electrofysiologische eigenschappen. Het lijkt mogelijk dat de verstoorde lipidesamenstelling van de erythrocytenmembraan een indicatie is van een analoge afwijking in het neuron. In dit verband is het zinvol op te merken dat de fosfolipidafwijkingen bij onze patiënt wel overeenkomst vertoonden met die die gevonden werden in het myelum bij varkens met een congenitale tremor (Berry en medewerkers, 1969).

Het bleek moeilijk de myoclonieën medicamenteus te behandelen. Diverse benzodiazepinederivaten, antipileptica, phenothiazine derivaten en haloperidol hadden geen effect. Met levodopa en een dopa decarboxylaseremmer (benserazide) werd onze patiënt psychotisch terwijl de myoclonieën toenamen. De beste resultaten werden verkregen met alcohol. Een ander zeer werkzaam medicament was 4 beta-phenyl-gamma-aminoboterzuur (lioresal R, tot 65-80 mg/dag). Deze stof werkt waarschijnlijk op de Ia afferenten en de alpha motoneuronen, hetzij spinaal, hetzij op supraspinaal niveau (Bein, 1972 en Koella, 1972). Mogelijk berust ook het gunstige effect van alcohol op het potentieren van de activiteit van het gamma-aminoboterzuur (Davidoff, 1973). Tenslotte bleek het mogelijk een zelfde gunstig resultaat als met lioresal te bereiken door langzaam stijgende doseringen van levodopa tot een maximum van 5 gr/dag. Na enige tijd werd hij echter wederom psychotisch. Kortdurend waren neuroleptica noodzakelijk. Patiënt voelt zich het beste, wanneer hij tien glazen bier per dag drinkt.

C. Beschrijving van een waarneming gedaan bij een patiënt met essentiële myoclonieën.

In 1972 zagen wij voor het eerst een toen 21-jaar oude man met klachten over sinds een jaar frequent optredende onwillekeurige bewegingen, die hem vooral hinderden bij fijnere werkzaamheden zoals chemisch laboratoriumwerk en schrijven, doch hem ook overvielen bij emoties en in contact met onbekenden. Deze bewegingen waren gelocaliseerd in de nek, rug en buikspieren en in de gordel- en proximale extremitetsmusculatuur. In de armen waren ze meer uitgesproken dan in de benen, terwijl ze rechts iets overheersten. In stress-situaties was het looppatroon er door gestoord, terwijl dan ook de stem onvast werd. In een vertrouwde omgeving had hij weinig klachten, terwijl de schokken in de slaap afwezig waren. Hij was vastgelopen op de pedagogische academie daar de leraren hem ongeschikt achtten voor de onderwijzersfunctie, daar hij tijdens de stages stond te schudden voor het bord, niet kon schrijven en moeilijk kon spreken, terwijl bovendien schriftelijke examens en tentamens door schrijfstoornissen nauwelijks zinvol afgenomen konden worden. Hij voelde zich onzeker, gespannen en nerveus en maakte zich zorgen over zijn maatschappelijke toekomst, temeer daar hij enkele jaren eerder wegens onvoldoende handvaardigheid op de practica en trillende handen bij fijner werk zijn chemiestudie reeds snel beëindigd had. De meer heftige klachten zijn ontstaan in aansluiting aan een als zeer vervelend en beangstigend ervaren neustussenschotoperatie onder locaalanesthesie. Wat betreft de voorgeschiedenis zijn er weinig bijzonderheden: Graviditeit en partus verliepen normaal. Zijn enigste broer is gezond, zijn vader is een forse man met fraaie motoriek. De moeder heeft anamnestic veel last van inslaapmyoclonieën, terwijl haar moeder vaak perioden zou hebben gehad van fladderbewegingen in handen en vingers. De moeder is een nerveuze, bezorgde vrouw. Het neurologisch onderzoek leverde bij haar geen afwijkingen op. Zonder problemen doorliep patiënt de lagere en middelbare school. Hij voelde zich het meest aangetrokken tot de exacte vakken. Vermeldenswaard is dat hij in deze jaren al wat onhandig was en een wat slungelachtig bewegingspatroon vertoonde. „Ik had geen goed bewegingsbeeld”. Hij werd aanvankelijk elders behandeld met lage doses chloorpromazine en biperiden (akineton R) waarvan geen duidelijk effect gezien werd. Na enkele mg haloperidol ontstond een alarmerend beeld waarbij vrijwel constant grove schokken over het gehele lichaam optraden waardoor hij nauwelijks meer op zijn benen kon blijven staan.

Toen wij patiënt enkele maanden later onderzochten zagen we een

intelligente jongeman met een uitgesproken leptosome habitus. Vooral aanvankelijk maakte hij een gesloten indruk. Geleidelijk ontstond een beter contact. We leerden hem kennen als een zeer behulpzame, vriendelijke jongeman met een scherp opmerkings- en waarnemingsvermogen. Met grote luciditeit registreerde hij wat er in zijn omgeving voorviel, hoewel hij ook in het psychologisch onderzoek meer overkwam als een wat affectarme, meer objectiverende dan zich involverende jongen met weinig creatieve fantasie of expansiviteit, die zich onder stress-situaties als een schaaldier afsloot. Emoties en affectief bindende relaties werden vooral aanvankelijk als bedreigend ervaren en op veilige afstand gehouden. Zijn strijdbaarheid en weerbaarheid bleken later aanzienlijk groter dan aanvankelijk vermoed werd. Er waren geen aanwijzingen voor intellectueel functieverval. Hoewel we essentiële tremorpatienten over het algemeen vitaler sthenischer en meer geïnvolveerd vinden, waren er toch ook wel veel overeenkomsten in het testprofiel. Na behandeling nam deze overeenkomst nog toe. Opvallend was zowel in gesprekken als in handelingen dat hij gemakkelijk de grote lijn kwijtraakte en makkelijk afdwaalde naar details, om steeds opnieuw de rechte lijn weer te kruisen. Bij consequent toezicht voerde hij opdrachten fraai uit, doch aan zichzelf overgelaten was het gedrag niet vrij van breedsprakigheid en wijdlopigheid. Het oriënterend intern onderzoek bleek volkomen normale bevindingen op te leveren. Vooral bij emoties en stress valt een neeschudtremor van het hoofd op, terwijl er zowel ritmische als volkomen dysritmische schokken met wisselende amplituden zowel elementair als complex en asynchroon optreden in buikwand, rugmusculatuur en proximale armspieren. Er was een duidelijke actiecomponent en ze werden bovendien duidelijk gefaciliteerd door het volhouden van de inspiratiestand. Er was enige voorkeur voor rechts, terwijl de schokken verder vrij symmetrisch optraden. Het looppatroon werd in deze situaties gestoord door de onwillekeurige bewegingen vanuit de rug zonder dat er coordinatiestoornissen bestonden. De schokken traden ook op in de fonatie- en articulatiemusculatuur. Ei waren geen onwillekeurige oogbewegingen en het palatum was rustig. Fasciculaties of tics werden niet waargenomen. Paresen of sensibiliteitsstoornissen waren niet aanwezig. De tonus aan de benen was iets hoger dan aan de armen zonder dat er tekenen van spasticiteit of rigiditeit waren. De cerebellaire functies bleken intact, de pees- en periostreflexen waren symmetrisch levendig, de buikwandreflexen waren positief, terwijl er geen pathologische reflexen opwekbaar bleken. Bezinking, bloedbeeld, uitgebreid bloedchemisch onderzoek, inhoudende de enzymfuncties, mineralen inclusief Ca, P, Mg, Cu, nier- en lever-

functies, vetstofwisseling, fosfolipiden, glucosebelastingscurven met lactaat en pyruvaat; endocrinologisch onderzoek; eiwitspectrum en immuno-electroforese; aminozuurspectrum; lues-, toxoplasma- en reumareacties, uitgebreid liquor onderzoek inclusief HVA en 5-HIAA en onderzoek van de urine was volkomen normaal. Ter orientatie werden enkele erythrocytenenzymen bepaald: pyruvaatkinase, glyceraldehydefosfaathydrogenase en glutathionreductase waren niet afwijkend. Het EEG wees op geringe aspecifieke diencephale regulatiestoornissen terwijl het EEG tijdens slapen normaal was. Ook het ECG was normaal. De bevindingen bij electromyografisch onderzoek waren identiek aan die vermeld bij de familie, voorafgaand hieraan besproken. De ritmische schokken hadden een frequentie van 5-6/sec, er was geen facilitatie van de H response. De motorische voortgeleidingssnelheden waren normaal.

Histologisch en histochemisch onderzoek van een spierbiopt uit de erector trunci bracht geen afwijkingen naar voren.

Patient werd ingesteld op stijgende doseringen levodopa met benserazide tot 600 resp. 150 mg/dag. Vooral de amplituden van de schokken namen duidelijk af. Toevoegen van 3dd 600 mg L-tryptofaan deed de schokken verder afnemen: ze traden nu ook moeilijker op en duurder korter. We beschikten toen niet over benserazide in zuivere vorm. Behandeling met alleen tryptofaan bleek wegens de heftige gastro-intestinale bijwerkingen niet mogelijk. Enkele dagen na het stoppen van alle medicatie waren de schokken weer onverminderd aanwezig. Met de serotonine antagonist methysergide werden geen veranderingen gezien (3dd 2 mg). Na een pauze werd het effect van haloperidol bestudeerd. Reeds na 2 mg namen de schokken enorm toe, er was sprake van een bewegingsstorm en patient weigerde verder deze tabletten in te nemen. Orphenadrine had op deze storm een gunstig effect. Hoewel de beste resultaten wel gezien werden met levodopa in combinatie met benserazide en tryptofaan durfden we deze farmaca gezien het niet voldoende bekend zijn van de complicaties bij gebruik, langere tijd, door jonge mensen, niet te blijven verstrekken. Poliklinisch werd hij ingesteld op levodopa retard vorm tot 3200 mg/dag. Het aanvankelijk gunstig effect bleek van voorbijgaande aard. Natriumvalproaat 3dd 600 mg had geen enkel effect op de houdings- en actiemyoclonieën en tremoren, doch patient ging klagen over in de nacht optredende pijnlijke contracties zonder bewegingseffect. Tenslotte werd overgegaan op clonazepam 3-4 mg/dag waarmee een duidelijke verbetering bereikt werd. Het schrijven werd zelfs redelijk. Intussen was ook begonnen met een psychosociale begeleiding, waarbij het accent lag op trachten op te voeren van de weerbaarheid. Na de

nodige problemen slaagde patient erin toegelaten te worden tot een pedagogische academie waar hij ook met succes het eindexamen aflegde. De stages verliepen nu tot volle tevredenheid van een ieder. De inzet van patient was opmerkelijk. Hij bleek over een toenemende vechtlust te beschikken, die op adequate en correcte manier gebruikt werd. Hij is nu met enthousiasme en goed resultaat in het onderwijs werkzaam, voelt er zich zeker en blijkt nu ook in staat tot het durven aangaan en daadwerkelijk aangaan van gevoelsmatige relaties. Zeer geleidelijk is de clonazepam uitgeslopen. Zijn bewegingspatroon en zelfvertrouwen zijn bovendien toegenomen door het enige tijd volgen van een Mensendieckbehandeling.

We hebben deze casus zo uitvoerig gebracht omdat de gang van zaken zo algemeen voorkomt. De diagnose wordt aanvankelijk wel erg snel gesteld op een conversief verschijnsel bij een neurotische karakterstructuur. De daaruit helaas vaak volgende gedragslijn heeft enorme consequenties voor het zich lichamelijk, geestelijk en sociaal welbevinden van de patient. Zeker wanneer de patient ook nog ontdekt dat alcohol een gunstig effect heeft op de hinderlijke schokken (en meestal ontdekken ze dit snel) bereiken deze patienten volkomen ten onrechte snel de WAO. Met een gecombineerde behandeling bestaande uit farmacotherapie, psychotherapeutische, sociale begeleiding en houdings- en bewegingstherapie lukt het veelal deze mensen tot een zeer menswaardig bestaan te brengen. Over het algemeen zal getracht moeten worden hen een beroep te laten uitoefenen waar het niet op grote handigheid aankomt en waarbij de fijne motoriek in gezelschap van anderen geen belangrijke functie vervult. Ook beroepen waarbij het op een goed organisatietalent aankomt zijn meestal niet geschikt.

PALATUMMYOCLONIEËN

De palatummyoclonieën treft men in de literatuur onder diverse benamingen aan: palatal myoclonus, rhythmic myoclonus, nystagmus du voile, myoclonies vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diafragmatiques myoclonies oro-branchio-respiratoires, Gaumensegelnystagmus en Hirnnervenmyorhythmie.

Een ruime definitie van palatummyoclonieën zou als volgt kunnen luiden: Het betreft nagenoeg ritmische, „complexe”, synchrone spiertrekkingen, continu aanwezig, zeer weinig prikkelgevoelig, zij blijven bestaan in de slaap en tijdens narcose, hoewel de schokken van de oogbollen en van de skeletspieren meestal verdwijnen. De frequentie ligt in de orde van 100-160 gemiddeld 130/min en de amplitudo is vrijwel gelijkblijvend. Als primair areaal wordt het palatum beschouwd met uitbreiding naar pharynx- en intrinsieke larynxspieren, het areaal van de mondtak van de nervus facialis, het hypoglossusareaal, de uitwendige oogspieren, de extrinsieke larynxspieren en het diafragma. Deze palatummyoclonieën in ruime zin kunnen vergezeld zijn van de zogenaamde skeletspiermyoclonieën. Opvallend is de latentietijd tussen het ontstaan van de laesie en het optreden van spiertrekkingen. Er is geen EEG-correlaat. Een bepaalde voorspanning in de spieren is noodzakelijk, wat gezien de localisatie in de voorkeursspieren een fysiologisch gegeven is. Bij een totale paralyse zijn ze afwezig. Het al of niet intact zijn van de pyramidebaan is niet van belang.

Een kort historisch overzicht lijkt bij het bespreken van de palatummyoclonieën wel op zijn plaats. De eerste beschrijvingen zijn afkomstig uit de otologische kliniek (Müller, 1837 en Politzer, 1862). Men werd geconfronteerd met subjectief en vaak objectief aanwezige klikgeluiden in het oor. Ritmische palatumcontracties, synchroon met de klikgeluiden werden voor het eerst beschreven door Schwartz (1867) en Boeck (1867). De laatst genoemde nam tevens synchrone contracties van de larynx waar. Algemeen werd dit beeld voor psychogeen gehouden. In 1873 gaf Küpper een precieze beschrijving van ritmische, synchrone trekkingen optredend in het palatum, de larynx, de pharynx, de neusvleugels en extrinsieke oogspieren. Spencer (1886), die vermeldt de eerste beschrijving van het beeld te geven, was wel de eerste die

een organische oorzaak waarschijnlijk maakte, (cerebellum tumor), helaas voerde hij de term pharynx- en larynxnystagmus in wat zeer lange tijd tot veel verwarring aanleiding gaf, temeer daar hij er pathofysiologische consequenties aan verbond. Ook in het geval van Oppenheim (1889) was er sprake van een cerebellumtumor. Klien (1907) was de eerste die het pathologisch-anatomisch onderzoek beschreef met een dentatuslaesie en een heterolateraal abnormaal forse oliva inferior zonder een verband tussen deze beide laesies te leggen. Er waren ook nog afwijkingen van het brachium conjunctivum en de nucleus ruber. De olijfhypertrofie was toen reeds bekend (Meyer, 1882; Oppenheim, 1889; Thomas, 1903; Marie en Guillain, 1903).

Foix en medewerkers (1926) concludeerden na pathologisch-anatomisch onderzoek van vier gevallen dat er constante laesies waren in de centrale tegmentumbaan en de formatio reticularis met een pseudo-hypertrofische degeneratie van de olijf. Van Bogaert en Bertrand (1928) wezen het absoluut noodzakelijk zijn van de centrale tegmentumbaanlaesie af, maar wezen op het belang van de constant aanwezige olijfafwijkingen; ze beschreven een geval met een laesie van de olijf en de contralaterale dentatus en zonder aantasting van de centrale tegmentumbaan. Voor hen waren dentatus en olijf twee essentiële schakelstations van een functioneel systeem.

In 1931 tenslotte gaven Guillain en Mollaret een driehoekig gebied aan binnen welk de functionele organisatie gegeven is, noodzakelijk voor het bestaan van palatummyoclonieën. De hoekpunten werden gevormd door nucleus ruber, oliva inferior en contralaterale nucleus dentatus.

Zowel Lhermitte en Trelles (1933) als Freeman (1933) stellen dat de meest voorkomende laesies gevonden worden in de olijven en de centrale tegmentumbaan. Freeman stelde bovendien dat wanneer de myoclonieën unilateraal zijn dat dit dan homolateraal t.o.v. de dentatus en contralateraal t.o.v. de centrale tegmentumbaan- en oliva inferior laesie is. Trelles (1935) maakte er melding van dat strikt tot de nucleus ruber of brachium conjunctivum beperkte laesies geen myoclonieën veroorzaken. Met het noemen van de driehoek van Guillain en Mollaret is de vroege literatuur wel als afgesloten te beschouwen. Bij het bespreken van pathologische anatomie en pathofysiologie komen wij hierop terug.

Kliniek: In uitgesproken vorm zien we ritmische contracties, meestal bilateraal, die een optrekken van het palatum met de uvula veroorzaken tegelijk met een vernauwing van de isthmus door adductie van de

bogen, soms komen ze nog meer gelocaliseerd voor en Rondot en Ben Hamida (1968) onderscheiden drie grondvormen

- 1 opheffen van palatum met passief volgen van de huid,
- 2 overwegend vernauwen van de isthmus door adductie van de bogen,
- 3 geïsoleerde contracties van de huid

Electromyografisch ziet men korte bursts op vlakke basislijn of op persisterende grondactiviteit. Bij willekeurige activiteit verdwijnen de myoclonieën of beter lijken ze te verdwijnen, bij niet al te sterke contracties is het mogelijk het persisteren van ritmische activiteit te blijven zien door het aanspanningspatroon heen, waarschijnlijk worden de myoclonieën dus alleen maar gemaskeerd door de willekeurige activiteit. Schenck (1965) bevestigde deze opvatting. Ook het terugkeren van ritmische activiteit na het stoppen van willekeurig maximaal aanspannen binnen 300 msec bij een frequentie van ongeveer 3/sec ondersteunt dit. De pharynxspieren doen zeer vaak mee en bij de unilaterale vorm ziet men dan „un signe du rideau rythmique” synchroon met de palatummyoclonieën. Bij het meedoen van de dilatatoren van de tuba Eustachii ontstaan de ritmische klikgeluiden, bij meedoen van de larynx worden vaak de stembanden getroffen en afhankelijk van de amplitudo is de spraak hoorbaar aangedaan. Het diafragma doet vrij frequent mee en dit is het meest makkelijk te zien in de sinus costodiafragmatica bij doorlichting op het eind van de inspiratie. Bij voldoende amplitudo worden ze op het eind van de inspiratie zichtbaar op de buikwand. Myoclonieën van de intercostaalspieren zijn slechts zeer sporadisch waargenomen (Guillain en Mollaret, 1931). De tong doet frequent mee en soms zo heftig dat er een ulcus van de tongriem ontstaat (Lhermitte en Drouzon, 1937). Soms doet de mondbodem mee of de onderkaak, die dan in een verticaal vlak op en neer gaat. Schenck (1965) vindt bij een totaal van ongeveer 300 gevallen in ruim 10% het meedoen van de ogen. In 13 gevallen wordt uitdrukkelijk vermeld dat de bewegingen in beide richtingen even snel zijn, in tegenstelling tot de normale nystagmus. Men spreekt van nystagmusmyoclonieën. In 18 gevallen ging het om rotatoire bewegingen, terwijl ook verticale bewegingen frequent genoemd worden. De oogbolbewegingen zijn synchroon met de palatummyoclonieën. De richting is vaak afhankelijk van de kijkrichting: van rotator bij lateraal kijken wordt deze verticaal bij naar boven kijken (Lhermitte en Drouzon, 1937).

Volgens het uitgebreide literatuuroverzicht van Schenck (1965) komen de meeste myoclonieën voor in het gebied verzorgd door de nucleus ambiguus, van welk kernsysteem het craniale gedeelte via glosso-pharyngeus vezels de oropharynx spieren, het middelgedeelte via vagus-

vezels het palatum en het caudale deel via accessorius vezels de intrinsieke larynx spieren innerveert. In de oropharynx komen in 50, in het palatum in meer dan 90 en in de larynx in 40% van de gevallen myoclonieën voor, het n. facialisgebied is in 25, de oogbollen zijn in 10-15% van de gevallen hierbij betrokken. Voor het trigeminus-areaal, de tong, de extrinsieke larynxspieren en het diafragma wordt hetzelfde percentage opgegeven terwijl tenslotte in minder dan 5% intercostaalspieren een extremitetsmusculatuur myoclonieën vertonen. Als kritiek moet hier zeker bij aangetekend worden dat veel gegevens alkomstig zijn van orgaanspecialisten en dat veel waarnemingen slechts korte tijd gevolgd zijn, terwijl bekend is dat in de loop van de jaren vaak een sterke uitbreiding plaatsvindt. Men kan niet stellen, gezien deze verdeling, dat de myoclonieën beperkt blijven tot een functionele groep, b.v. de spieren die ingeschakeld zijn voor voeding of ademhaling. Ook overschrijden ze het gebied van de branchiogene musculatuur terwijl anderzijds juist de kauwspiermusculatuur slechts zeer sporadisch meedoet. De inbreng van het trigeminusgebied is misschien wel te laag geschat, gezien het feit dat de musculus tensor veli palatini, die zeer wel mee kan doen bij de palatumcontracties, niet met zekerheid te beoordelen is. Opvallend blijft het vrijwel niet meedoen van de kauwspieren. Guillaumin en Mollaret (1932) maken wat betreft de oogbolbewegingen een duidelijk onderscheid tussen oogbolmyoclonieën en nystagmus. Bij de myoclonieën zijn de heen en terugfase even snel. Ze zijn vrijwel altijd bewust en niet te beïnvloeden door labyrintaire prikkels en ze zijn synchroon met de myoclonieën elders. Vaak zullen de laesies die aanleiding geven tot het ontstaan van de myoclonieën dermate uitgebreid zijn dat ook vestibulaire systemen getroffen worden waardoor tevens een nystagmus kan optreden. Dat labyrintaire prikkelingsproeven dan tot moeilijk te interpreteren uitslagen aanleiding kunnen geven is te begrijpen.

Wat betreft ritme en frequentie kan gesteld worden dat de frequentie meestal 100-160/min is, lage frequenties worden genoemd door Alajouanine en medewerkers (1944), door Bender en medewerkers (1952) door Foix en medewerkers (1926). Zij geven resp. frequenties van 20/min, 30/min en 52/min, het vaak genoemde geval van Van Bogaert (1947) met frequenties van 40-48/min hoort o.i. niet in deze serie thuis. We komen hier later op terug. Zeer hoge frequenties worden genoemd door Franck en medewerkers (1965) met een frequentie van 600/min en door Schenck (1965) met een frequentie van 300/min bij een geval met pathologisch-anatomische klassieke afwijkingen. Er zijn meerdere beschrijvingen van totaal arhythmische pala-

tummyoclonieën, de pathologisch-anatomisch geverifieerde gevallen hebben echter alle betrekking op uitmische. De ritmiciteit is echter niet absoluut. Veelal varieert de frequentie om een bepaald gemiddelde, grafisch uitzetten van de intervaltijden met hun resp. frequenties van voorkomen geeft een normaalverdeling (Schenck, 1965). Deze laatste auteur vermeldt dat 2/3 van de gevallen een frequentie hebben tussen 100 en 160/min met uitschieters naar boven tot frequenties bekend bij het Parkinsonsyndroom en naar beneden tot frequenties bekend bij myoclonieën optredend bij encephalitis epidemica die meestal 80/min is. Voor wat betreft de myoclonieën optredend in spieren voorzien door hersenzenuwen zijn de myoclonieën synchroon, soms met een geringe constante faseverschuiving. De palatummyoclonieën zijn continu aanwezig, korte of langere onderbrekingen worden vooral in de functionele groep gemeld, het optreden in aanvallen is echter ook sporadisch gemeld voor zeer waarschijnlijk organische gevallen. Hier ontbreekt echter pathologisch-anatomisch onderzoek. Een probleem is steeds dat het ritme irregulair of het optreden discontinu kan lijken door wisseling van amplitudo, afhankelijk van de voorspanning van de spier. Uitbreiding over een toenemend aantal spieren is regelmatig beschreven evenals de uitbreiding van uni- naar bilateraal. Sporadisch zijn er meldingen van verdwijnen van myoclonieën nadat ze jaren bestaan hebben onder gelijktijdig toenemen van de andere neurologische afwijkingen (Nathanson, 1956). In de gevallen van luetische tabes werd al vroeg geconstateerd dat hier het irregulair optreden van myoclonieën regel was, het is nooit gelukt hiervoor een verklaring te vinden (Guillain en Mollaret, 1932). Het zijn vooral de palatummyoclonieën die blijven bestaan tijdens de slaap, de narcose met amobarbital en aether en tijdens een diep coma (Nathanson, 1956). Ook Tahmouh en medewerkers (1972) stellen dat de palatummyoclonieën fraai blijven bestaan in alle slaapstadia, ook in de REM-slaap. Het ritme is onafhankelijk van de slaapstadia, wel nemen de amplituden tijdens het bereiken van diepere slaapstadia af, vooral tijdens de REM-fase. Direct echter dient vermeld te worden dat ook de achtergrondactiviteit in EMG-registraties duidelijk afneemt. De oogbolmyoclonieën verdwijnen in de diepere slaapstadia. Tijdens de anaesthesie kan de frequentie van de myoclonieën iets afnemen (Franck en medewerkers, 1965), terwijl er tevens een desorganisatie van het ritme gezien kan worden (Yap en medewerkers, 1968). Er is dus wat dit betreft een duidelijk onderscheid met andere onwillekeurige bewegingen, zoals de Parkinson-tremor, de chorea, de athetose. Labyrinthprikkeling, dusdanig dat er draaisensaties en een nystagmus ontstonden en druk op de sinus caroticus of oogballen hebben geen

effect. Schenck (1965) vermeldt geen effect gezien te hebben van strychnine, scopolamine, neostigmine, broom, atropine, phenobarbital, hydantoïne, reserpine, calcium, KCl, chinine, daturin, mephenesin, morfine, eserine, ergotamine en vitamine B1. In een twaalf-tal gevallen waarbij uitdrukkelijk op het effect van de ademhaling gelet werd, werd geen systematische invloed op de frequentie waargenomen.

Lange tijd is het een probleem geweest wat het effect van willekeurige innervatie was, nu eens zag men toename dan weer afname van de myoclonieën. Hoewel reeds Guillain en Mollaret (1931) er weliswaar op wezen dat alleen de amplitudo doch niet de frequentie veranderde, was het Schenck (1965) die aantoonde met electromyografische controle dat het resultaat afhing van de oorspronkelijke grootte van de trekkingen en van de voorspanning. Het willekeurige aanspannen heeft alleen betrekking op de desbetreffende spier (bij de handgreep van Jendrassik is er geen effect) en alleen op de amplitudo. Bij een gering aanspannen doen per slag meer motorische units mee wat een toename van de amplitudo geeft. Bij een sterkere aanspanning „verdrinken” de myoclonieën in het aanspanningspatroon wanneer ze oorspronkelijk niet al de volledige spier met grove amplitudo's in beweging brachten. Dat tijdens de inspiratie de diafragmabewegingen en de myoclonieën van neusvleugels en mondhoeken toenemen en bij fonatie de stemband-myoclonieën „verdwijnen”, terwijl de veel sterkere palatummyoclonieën blijven bestaan heeft dezelfde verklaring. Na stoppen van het willekeurig aanspannen keren de myoclonieën „terug” met een latentietijd die korter is dan de eerder gemeten intervaltijd.

Lugaresi en medewerkers (1968) en Sagalés en medewerkers (1977) komen wat betreft het optreden van myoclonieën tijdens de slaap tot iets andere bevindingen dan bovengenoemd. Zij zagen de palatummyoclonieën verzwakken bij inslapen en verdwijnen tijdens de zeer diepe slaap met langzame golven, terwijl ze weer optraden in de REM-fases. Nimmer werden in het EEG paroxysmale veranderingen gezien in verband met de myoclonieën.

Veelal wordt een latentietijd van weken tot maanden waargenomen tussen het optreden van een cerebraal infarct en het beginnen van de myoclonieën. De zeer korte latentietijd van minder dan 1 dag in het geval beschreven door Delmas-Marsalet en Van Bogaert (1935) is volgens onze mening slechts schijnbaar. Bij microscopisch onderzoek werden naast verse laesies op basis van de recente operatie ook duidelijk oude laesies beschreven met lokalisaties die myoclonieën op komst zeer waarschijnlijk maken. Ook de olijfafwijkingen in dit geval behoeven dus niet in negen dagen ontstaan te zijn. Dat de operatie provocerend is geweest wekt geen verbazing: de toch reeds

wankele balans verliest plotseling de cerebellaire controle. In de meerderheid van de gevallen gaat het om vasculaire afwijkingen. Ook reeds voor het manifest worden van het cerebraal infarct is het zeer aannemelijk dat er reeds stoornissen waren in de zin van een myoclonische pathofysiologie op komst. De latentietijd is zeer waarschijnlijk, de exacte duur ervan is nauwelijks te schatten. Opvallend is dat bij myoclonieën die ontstaan na operaties i.v.m. tumoren (met vasculaire beschadigingen) de tijd die verloopt tussen operatie en optreden van myoclonieën maanden tot jaren is. De myoclonieën ontstaan ook niet alle gelijk, de latentietijd per localisatie kan wisselen bij een en dezelfde patiënt (Bender en medewerkers, 1952). Interessant in dit kader is ook de beschrijving van Garcin en medewerkers (1963). Zij vermeldden dat de myoclonieën in de loop van de jaren verdwenen op de ene localisatie om dan eerst op te treden op andere plaatsen.

Letten we op de leeftijd waarop de myoclonieën voor het eerst optreden, dan zijn drie toppen te onderscheiden volgens Schenck (1965):

groep I. De myoclonieën treden op tussen het 5e en het 19e levensjaar. Er worden doorgaans geen andere neurologische afwijkingen waargenomen. Het betreft hier vooral functionele gevallen. Soms is de oorzaak een tumor.

groep II. De myoclonieën treden op tussen het 20e en het 49e jaar. Het betreft hier bijna altijd tumoren, een enkele maal traumata en encephalitiden.

groep III. Het meest frequent treden ze op tussen 55 en 60 jaar. Het betreft vrijwel altijd een vasculaire genese.

Schenck (1965) maakte een studie over het optreden van palatum-myoclonieën en onderzocht de bijkomende neurologische afwijkingen. Het betreft hier een serie van 296 gevallen waarvan 42 met pathologische anatomie. In 105 gevallen was geen duidelijke scherp omschreven, topografische diagnose mogelijk. Het betrof hier 43 gevallen waar geen neurologische gegevens van bekend zijn. In 26 gevallen was het neurologisch onderzoek verder volkomen normaal. In 23 gevallen werden weliswaar neurologische afwijkingen beschreven, doch een topografische diagnose bleek niet mogelijk, op basis van de verstrekte gegevens. In 5 gevallen werd een hemiparese inclusief de mondregio aangegeven, de localisatie was echter niet zonder meer in de stam vast te stellen. Eenmaal werd een diencephalonlocalisatie genoemd terwijl in 7 andere gevallen een combinatie optrad met extrapyramidale stoornissen, nl. 5 met een Parkinsonsyndroom, eenmaal een torsiedystonie en eenmaal een familiale tremor. In de overige 191 gevallen was het mogelijk tot een meer preciese localisatie te besluiten: in 39 gevallen werden uitsluitend cerebellaire tekenen gezien. In 11

gevallen betrof het een mesencephalonlocalisatie, in 37 gevallen een ponslocalisatie waartussen 4 zuivere gevallen van een arteria cerebelli superior syndroom, 10 maal het syndroom van Foville, eenmaal een Millard Gubler en de overige waren minder exact te localiseren, in 16 gevallen betrof het een brughoeksyndroom, in 34 een pseudo-bulbairparese, in 1 geval een progressieve bulbairparalyse en in 3 gevallen waren er vooral of uitsluitend bulbaire afwijkingen, in 7 gevallen tenslotte betrof het een oblongata-syndroom, waarvan 3 dorsale en 4 laterale. In 43 gevallen waren er verschijnselen van een algemene hersenstam- of cerebellumaandoening. Swanson en medewerkers (1962) vermeldten 10 gevallen uit het Johns Hopkins Hospital, waarvan 1 met een localisatie in het mesencephalon, terwijl de andere lager in de stam of in het cerebellum gelocaliseerd werden.

Bij het afsluiten wat betreft de kliniek willen wij tenslotte ingaan op de aetiologie. Vele auteurs maken melding van een congenitale vorm en verwijzen allen naar een beschrijving van Urechia en Simionescu (1946). Deze auteurs vermelden echter uitdrukkelijk dat er in hun geval totaal geen palatummyoclonieën aanwezig waren, zeer waarschijnlijk betreft het hier een vorm van essentiële myoclonieën.

Algemeen wordt aangenomen dat de meerderheid van de palatummyoclonieën ontstaat op basis van cerebrovasculaire afwijkingen. In de studie van Schenck (1965) betreft het bijna 50% van de gevallen, terwijl Swanson en medewerkers (1962) 7 van de 10 gevallen hierop terugvoerden en Rondot en Ben Hamida (1968) 6 van de 11 gevallen. Een tweede plaats wat betreft aetiologie wordt ingenomen door de tumoren. Rondot en Ben Hamida geven 30% aan, terwijl Schenck tot bijna 20% komt. Opvallend is nog dat in ongeveer de helft van de gevallen de myoclonieën reeds voor de operatie aanwezig zijn, terwijl de andere helft juist na de operatie optreedt. De betrekkelijk hoge frequentie van tumoren wat betreft aetiologie wordt zeker ten dele veroorzaakt door de manier van selectie. Meer dan de helft van de gevallen stamt uit één publicatie, waarin myoclonieën werden verzameld bij 1000 cerebellum en 1000 brughoektumoren (Kornyansky en Sviridova, 1961). Deze auteurs noemen als oorzaak voor de myoclonieën littekenatrofische processen van vasculaire stoornissen in het operatiegebied. Bij de myocloniegevallen waren er zeer veel met meerdere operaties, of met operatieve complicaties, zoals bloedingen en prolaps. Zeer waarschijnlijk is de vasculaire aetiologiegroep dus nog groter dan boven aangegeven. De latentietijden na de operatie variëren van 3 maanden tot 6,5 jaar. Als oorzaken worden verder nog genoemd encephalitis, schedeltrauma, multiple sclerose en tenslotte een functionele groep.

Pathologische anatomie

Zoals we reeds in het historisch overzicht vermeldde staan enkele gegevens wel vast, dankzij het baanbrekend werk, dat verricht werd door Guillain, Mollaret, Trelles, Van Bogaert, Foix, Lhermitte en hun medewerkers. Bij palatummyoclonieën bestaan laesies in de nucleus dentatus of de centrale tegmentumbaan, beide worden gevolgd door een hypertrofische degeneratie van de olijf. Verbindingen via het corpus testiforme zijn niet essentieel. Of een „primaire” hypertrofische degeneratie van de olijf kan bestaan, zoals vaak aangevoerd wordt en dit steeds op basis van een artikel van Guillain, Mollaret en Bertrand (1933) lijkt ons, de literatuur overziende zeer twijfelachtig. Dit artikel geeft de pathologisch-anatomische beschrijving, behorend bij een eerder artikel van Guillain en Mollaret uit 1931, waarin de kliniek van de desbetreffende patient gegeven wordt. De auteurs stellen weliswaar dat er zeer weinig laesies zijn in vergelijking met alle vroegere gevallen, maar zeer duidelijk wordt melding gemaakt van de pathologie van de nucleus dentatus. In zijn monografie beschrijft Schenck de 42 histologisch onderzochte gevallen. Het geval van Van Bogaert (1947) valt op af, het was ook het enige zonder olijfhypertrofie. Wij komen hierop later terug. Van de overige 41 hadden 21, volgens ons 22 omdat wij uitdrukkelijk het bovengenoemde geval van Guillain en Mollaret hierbij willen rekenen, laesies in het bereik van 1 of beide nuclei dentati, terwijl 17 laesies hadden in het ponsgebied, met aantasting van de centrale tegmentumbaan. Minstens een geval had op beide plaatsen laesies en een had de laesie in de kruising van het brachium conjunctivum. Schenck stelt uitdrukkelijk dat er dus geen anatomisch geverifieerde gevallen zijn met de primaire laesies rostraal van het brachium conjunctivum, en dat er geen waren met primaire laesies in de medulla oblongata, dus in de olijf zelf of in het traject van de olivocerebellaire vezels. Klinisch waren er reeds weinig mesencephalon of laterale oblongatasyndromen met myoclonieën. Pathologisch-anatomisch zijn er geen laterale oblongatasyndromen met myoclonieën en het enige geval, dat klinisch verenigbaar leek met ruberpathologie, had pathologisch-anatomisch een laesie van het brachium conjunctivum in de omgeving van de nucleus dentatus met beginnende hypertrofie van de contralaterale olijf (Van Bogaert en Bertrand, 1932). Van de 41 pathologisch-anatomisch geverifieerde gevallen hadden 36 een olijfhypertrofie, terwijl de andere 5 een olijfdegeneratie hadden, die bij gebrek aan nadere gegevens niet met zekerheid te classificeren is, een echte hypertrofie is echter zeker niet uitgesloten. Rondot en Ben Hamida (1968) komen inclusief de 10 eigen gevallen op het totaal van 63 gevallen van myoclonieën met

olijfhypertrofie, die pathologisch-anatomisch onderzocht zijn. Ze vermelden twee gevallen met een zogenaamde primaire olivahypertrofie, maar uit de pathologische anatomie blijkt wel dat in beide gevallen laesies aanwezig waren in de cerebellaire witte stof. Het blijven echter uitzonderingsgevallen, daar in de grote meerderheid laesies aanwezig zijn in centrale tegmentumbaan of nucleus dentatus in de 10 eigen gevallen van Rondot-Ben Hamida betreft het 3x een dentatus laesie, 3x een CTB-laesie terwijl tweemaal een dubbele laesie gevonden werd. Op een 11e, door hen genoemd geval, komen wij terug bij de skeletspiermyoclonieën en de spinale myoclonieën. In dat geval was de driehoek van Guillain-Mollaret intact.

Terugkerend naar de olijfhypertrofie blijkt dit beeld macroscopisch reeds vastgesteld te zijn door Oppenheim in 1887, terwijl de histologische beschrijving in 1893 door Royet en Collet gegeven werd. De macroscopische afwijkingen kunnen zeer uitgesproken zijn. Meerdere malen is de olijf twee tot drie maal zo groot als normaal. De olijf imponeert dan als een knollige massa, waarin het oorspronkelijke fijngeplooide lint nauwelijks meer te herkennen is. Frequenter echter zijn de afwijkingen alleen microscopisch te onderkennen (Hagen, 1969). Bij onderzoek blijkt het te gaan om een min of meer uitgesproken demyelinisatie van de peri-olivaire en hilus vezels, naast atrofie van een groot aantal neuronale elementen. Bestaat er een reële volumevergroting van andere olijfneuronen soms met vacuolen en gelobde kernen en een aanzienlijke dendrietenproliferatie. De olijfband wordt langer en dikker. Deze neuronale hypertrofie gaat over in een progressieve cellulaire desintegratie en wordt vergezeld van een intense reactie van astro- en microglia. Tenslotte kan dit voeren tot „la dégenérescence fenêtrée” (Alajouanine en medewerkers, 1935) tot „le peloton cylindraxile” van Lhermitte en Trelles (1933) of tot „le glomérule résiduel” van Nicolesco en medewerkers (1938). In de eindfase kunnen vrijwel alle neuronen verdwenen zijn en men ziet dan nog massieve demyelinisatie en gliahyperplasie naast aanzienlijke vasculaire en perivasculaire veranderingen.

Op basis van dit beeld spraken de pioniers in dit onderzoekveld over pseudo-hypertrofie. Met Rondot en Ben Hamida (1968) en Lhermitte en Trelles (1933) kunnen wij het eens zijn dat terecht gesproken kan worden van olijfhypertrofie, omdat er inderdaad een toename is van massa der weefselementen. De la Perrelle-Aujard (1955) neemt een verloop in fasen aan. Deze auteur neemt aan dat er eerst een zwelling van het cellichaam en de kern optreedt, gevolgd door het verdikken en meer slingerend gaan verlopen van dendrieten en neurieten. De cel die eerst een asymmetrische, gelobde en soms een dubbele kern verkrijgt,

wordt later gevacuoliseerd en verdwijnt tenslotte waardoor het „aspect fenestre” ontstaat. Tenslotten zou dit door woekering van dendrieten en gliavezels voeren tot de resttoestand waarin bijna alleen maar sprake is van dendrieten en glia („glomerule résiduel”). Verondersteld wordt dat de olivahypertrofie een reactie is op de ondergang van cerebello-dentato-olivaire verbindingen die over het brachium conjunctivum lopen en direct na de kruising, in de directe omgeving van de n. ruber en zonder dat ze in dit kernareaal een synaps hebben, op de centrale tegmentumbaan uitkomen. Men spreekt van een trans-synaptische degeneratie. Aan Trelles komt de eer toe hier voor het eerst op gewezen te hebben (Trelles, 1935, 1957 en 1968; en Lhermitte en Trelles, 1933).

Wat betreft de relatie tussen de kant van de myoclonieën en de kant van de olijfhypertrofie blijken er een klein aantal gevallen bekend te zijn met bilaterale myoclonieën en tevens een bilaterale olijfhypertrofie. Het gaat dan om bilaterale dentatusaandoeningen, om een dentatusaandoening met een centrale tegmentumbaan-laesie aan de zelfde kant en tevens hoort bij deze groep de zogenaamde geïsoleerde of primaire olijfhypertrofie (Rondot en Ben Hamida, 1968). Veel frequenter echter zijn de gevallen met bilaterale myoclonieën, met al of niet unilaterale dominante, met unilaterale olivahypertrofie. Schenck (1965) heeft 19 pathologisch-anatomische geverifieerde gevallen van klinisch unilaterale myoclonieën op een klinisch totaal van 66 gevonden, de olijfhypertrofie was in alle gevallen alleen of overwegend contralateraal. In de literatuur (Rondot en Ben Hamida, 1968) zijn enkele gevallen bekend met myoclonieën homolateraal van een unilateraal aangedane oliva inferior. In alle gevallen bestond er dan een totale paralyse van de palatumhelft waarin geen myoclonieën optraden. Vooral Lapresle en medewerkers hebben de somato-topie tussen nucleus dentatus en olifjf onderzocht. In het dorso-ventrale vlak zouden het dorso-mediale, laterale en ventro-laterale deel van de nucleus dentatus corresponderen resp. met het ventrale blad, de externe pool en het dorsale blad van de contralaterale olifjf, terwijl in orocaudale richting het orale of superior deel van de nucleus dentatus correspondeert met het caudale of inferior deel van de olifjf, terwijl het midden en laterale deel van de nucleus dentatus correspondeert met de externe pool van de olifjf (Lapresle en Ben Hamida, 1965, 1967 en 1970 en Ben Hamida en Lapresle 1969).

De olijfhypertrofie is naar algemeen wordt aangenomen een voorwaarde voor het ontstaan van palatummyoclonieën, doch het is zeker niet de enige. Er bestaat een groot aantal gevallen van typische olijfhypertrofieën zonder palatummyoclonieën. Opvallend is ook dat er geen

anatomisch geverifieerde gevallen bekend zijn van een olivo-ponto-cerebellaire degeneratie met palatummyoclonieën. Bij anatomisch geverifieerde laterale oblongatasyndromen waarbij vaak de olijf zelf gelaedeerd is of waarbij het corpus restiforme beschadigd was met retrograde (geen hypertrofische) degeneratie van de olijf zijn nooit myoclonieën gevonden.

Een laesie van de nucleus ruber heeft weinig effect op de olijf, er wordt een geringe demyelinisatie in het amiculum gezien; een laesie in de centrale tegmentumbaan echter geeft typische afwijkingen in de zin van een hypertrofie van de homolaterale olijf, maar ook van het ventrale blad van de contralaterale, waarschijnlijk als uiting van een bilaterale projectie van de centrale tegmentumbaan. Een laesie van de dentatus, zeer fraai beperkt tot de hilus, waarbij de kern en de afferente vezels normaal blijven, geeft fraaie palatummyoclonieën en een homolateraal cerebellair syndroom terwijl er contralatraal een duidelijke olijfhypertrofie ontstaat. Een laesie van het corpus restiforme tenslotte geeft verrassend weinig afwijkingen in de olijf, terwijl cerebellaire atrofieën zowel de cerebello-ponto-olivaire als ook de palaeocerebellaire een oliva-atrofie primair resp. secundair geven, doch geen myoclonieën. (Alajouanine en Horner, 1968).

Tenslotte willen wij kort terugkomen op de olivahypertrofieën zonder palatummyoclonieën. In de literatuur treft men diverse verklaringen hiervoor aan, zoals een te korte tijd tussen het ontstaan van de laesie en de dood van patiënt. Een andere mogelijkheid zou zijn dat de laesies te uitgebreid zijn, er is te weinig samenhangende anatomie meer over om nog als basis te kunnen dienen voor het ontstaan van myoclonieën. Een derde mogelijkheid zou zijn dat de gevallen niet voldoende nauwkeurig klinisch onderzocht zijn. O.i. dient ook rekening gehouden te worden met het intact zijn van de formatio reticularis, vooral van de kernarealen hierin.

Steeds opnieuw wordt in de literatuur verwezen naar enkele gevallen van optreden van myoclonieën die tot de palatummyoclonieën gerekend worden, terwijl de verwachte olijfhypertrofie ontbreekt. Op deze gevallen willen wij uitgebreider ingaan omdat naar onze mening de meerderheid van deze gevallen niets te maken heeft met palatummyoclonieën; waardoor de stelling die vaak geponeerd wordt dat, hoewel sporadisch, palatummyoclonieën zouden kunnen voorkomen zonder olijfhypertrofie o.i. niet langer houdbaar is.

Het eerste geval werd beschreven door Guillain en medewerkers (1934): het betreft een vrouw van 57 jaar met een hemiparese rechts en een dysarthrie in oktober 1932, terwijl zij in december 1933 werd opge-

nomen wegens een progressief pseudobulbair beeld met drop-attacks, spraak- en slikstoornissen en dwanglachen Bij onderzoek bleek de pharynxreflex afwezig en was er een cerebellair looppatroon. De voetzoolreflex verliep beiderzijds volgens Babinski, er werd beiderzijds hyperreflexie en hypertonie gevonden naast diplopie Bij onderzoek werden verder arhythmische, parcellaire contracties van enkele spieren gevonden in rust en verdwijnend bij willekeurige bewegingen met een frequentie van 60-96/min. Het betrof hier extensiebewegingen van de tenen en flexie-extensie bewegingen van voet en knie, terwijl bij houding de amplitudo toenam In de arm werden flexie-extensie bewegingen van de elleboog, ab- en adductiebewegingen van de schouder, de onderarm en de vingers gezien, terwijl omhoog steken van de arm geen effect had op ritme of amplitudo Er waren geen pathologische bewegingen van palatum, oogbollen of de pharynx De bewegingen traden alleen rechts op Er waren verder cerebellaire verschijnselen, zoals gestoorde top-, neus- en kniehakproef met een geringe intentietremor Er was een uitgesproken hypertensie Enkele maanden later overleed patiente

Bij obductie werden sterk sclerotische, cerebrale arterien gevonden en meerdere laesies in het cerebrum, de basale ganglia, de capsula interna links en de thalamus Vooral het achterste gedeelte van de n. dentatus rechts vertoonde afwijkingen Het brachium conjunctivum was normaal De kruising van Wernekink toonde geen verschillen tussen links en recht, hetzelfde gold voor de n. ruber Het cerebellum links vertoonde kleine laesies net buiten de flocculus met daarbij passende geringe atrofie van het corpus testiforme De auteurs stellen dan dat ze geen verschil zagen tussen linker en rechter olijf, de microglia was wel hier en daar toegenomen met seniele involutie Het aantal cellen was niet verminderd, er was een normale myelinisatie De pyramidebanen toonden beiderzijds laesies De auteurs stellen dat de hypertrofie zich wel ontwikkeld zou hebben bij tijd van leven Een geringe olijfhypertrofie zou bij dit onderzoek gemist kunnen zijn, temeer daar de auteurs uitdrukkelijk vermeldde dat zij deze links verwachtten terwijl nu bekend is dat dubbelzijdig veel vaker voorkomt De toename van de glia is bovendien zeer verdacht Reeds nu willen wij wijzen op de opvallende overeenkomst wat betreft dit geval en de in het volgende hoofdstuk beschreven patient met skeletspiermyoclonieën waarbij de olijf ook slechts discrete afwijkingen vertoonde.

Het tweede geval dat wij willen bespreken werd gepubliceerd door Doring in 1938 Het betreft een 68-jarige man met sinds een jaar sterk gewichtsverlies en sinds een half jaar een gestoord spreek- en

slikpatroon De reflexen waren zeer levendig, er waren geen pyramidebaantekenen, er was een geringe atrofie van de handen Vrijwel de gehele skeletmusculatuur van stam en extremiteiten toonde continue, ritmische, elementaire myoclonieën met een frequentie van 100-120/min. Het gelaat, de pharynx en larynx waren vrij. Ze waren met de wil niet te onderdrukken en bij bewegingen verdwenen ze slechts enkele seconden Over synchroniciteit wordt niets vermeld Ook de tong toont deze trekkingen Uitdrukkelijk wordt vermeld dat het niet ging om fibrillaties of fasciculaties, maar om contracties van de gehele spier De tong was duidelijk atrofisch Wederom enkele maanden later werd een auxiliaire ademhaling gevonden, het spierstelsel was diffuus atrofisch met nog verrassend goede kracht De spreek- en slikstoornissen waren toegenomen terwijl rechts de voetzoolreflex volgens Babinski verliep, de tonus was verlaagd De dood trad acuut in door een ademstilstand, terwijl de myoclonieën nog 30 minuten door gingen en eerst verdwenen toen er reeds lijkvlekken ontstonden. Bij obductie werd een geringe atherosclerose en een matige hydrocephalus internus gevonden De pyramidezijstrengbanen toonden een demyelinisatie vooral lumbaal doch de demyelinisatie was te volgen tot in de pons De voor- en achterstrengen van het myelum waren normaal De voorhoornen en wortels op lumbaal en cervicaal niveau toonden vooral mediaal smalle en gedemyeliniseerde vezels Op die niveau's toonden de motorische voorhoornen, vooral mediaal een sterke atrofie van de cellen, terwijl een aantal cellen volledig ten gronde was gegaan. Ook de kernen van de nervus XI en nervus XII waren sterk beschadigd De kernen van de nervus VII en nervus X waren normaal De olijven vertoonden iets verdikte banden met normale vezelsystemen Duidelijke afwijkingen vertoonden de olijven verder niet. Ook de nucleus dentatus was normaal, terwijl het cerebellum enkele pleksgewijze demyelinisatiehaardjes vertoonde Het brachium conjunctivum en de centrale tegmentumbaan waren intact De spieren toonden het beeld van een neurogene atrofie De diagnose werd gesteld op een amyotrofische lateraalsclerose Wij zijn van mening dat dit geval niets van doen heeft met de driehoek van Guillain-Mollaret en met palatum- of skeletspiermyoclonieën, doch zonder meer tot de spinale myoclonieën gerekend dient te worden

Hetzelfde geldt voor de patient, beschreven door Van Bogaert in 1947 Een vrouw van 60 jaar had reeds vier jaar een typische bulbaire paralyse met massale fibrillaties van tong, palatum en gelaat, zonder pyramidebaansymptomen aan de extremiteiten, zonder fasciculaties en zonder amyotrofie De rekreflexen waren normaal De sensibiliteit was intact Er waren geen cerebellaire afwijkingen. Vanaf 1 maand

voor de dood en dan blijvend tot de dood weiden typische ritmische palatum- en linker pharynxboogmyoclonieën met gering amplitudo en frequentie van 40-48/min gezien met lichte amplitudowisselingen. Door hun periodiciteit, amplitudo en uitbreiding waren ze gemakkelijk te onderscheiden van eveneens aanwezige fibrillaties van palatum en tong die echter asynchroon en aritmisch verliepen. De myoclonieën zijn het makkelijkst te zien bij inspiratie waarbij het palatum iets wordt opgetrokken. De tong is vrijwel paralytisch. Het palatum was weliswaar paretisch doch met nog enige functie, de pharynxreflex is ook nog positief. Bij obductie werden in de nucleus dentatus beiderzijds demyelinisatiehaardjes in de hilus gevonden, terwijl de kernen van de nervus VII en nervus XII, de n. ambiguus en de motorische vaguskern ophe'deringen, chromatolyse en celrestanten lieten zien. Ook de voorhoornen op hoog cervicaal niveau waren licht beschadigd. De olijven toonden een geringe atrofie en gliosis en geringe perivasculaire afwijkingen. Er was zeker geen sprake van een hypertrofie. Ook hier lijkt ons dat de myoclonieën veel meer afkomstig zijn uit de beschadigde kernen waardoor deze myoclonieën eerder bij de zogenaamde spinale myoclonieën te rekenen zijn dan dat zij teruggevoerd mogen worden op een anatomische basis zoals meestal aangenomen wordt voor palatummyoclonieën. De myoclonieën zijn afkomstig uit celgebieden die volledig vergelijkbaar zijn met de motorische voorhoorncellen op spinaal niveau.

Precies hetzelfde kan gesteld worden voor wat betreft het geval, beschreven door Rondot en Ben Hamida (1968) waar palatummyoclonieën gevonden worden bij een patient met amyotrofische lateraal sclerose met evidente aantasting van bulbair kernen. Ook hier waren de olijven zonder afwijkingen, doch bestond er een aantasting van de hypoglossus en ambiguus kernen.

Tenslotte een geval beschreven door Bojinov en Lolova (1968). Het betreft hier een man van 62 jaar bij wie plotseling continue ritmische myoclonieën van de linker onderarm en 15 dagen later ook van het linker gelaat optreden. Bij onderzoek worden synchrone ritmische myoclonieën met een frequentie van 48/min in de pronatoren van linker onderarm en in het linker gelaat gezien, terwijl ook de tong en het linker palatum meededen. Deze myoclonieën bleven bestaan tot de dood, 60 dagen na het begin van de ziekte. Patient overleed onder het beeld van een progressieve bulbaire paralyse. Bij obductie werden verschijnselen van een mogelijk virale polioencephalitis met localisatie ponto-bulbaire en in de voorhoorn en voorwortels hoog cervicaal gevonden. De rest van het myelium werd niet onderzocht. De beide dentatuskernen en de pons kernen waren niet aangedaan. Op mesen-

cephaal niveau waren er spaarzame perivasculaire infiltraten. Wij zijn het niet eens met de auteurs die de myoclonieën terugvoeren op de driehoek van Guillain Mollaret. Ook komen deze myoclonieën weer uit het motorische voorhoornareaal en de kernen van de motorische hersenzenuwen. Deze myoclonieën horen daarom thuis bij de spinale vorm. Op deze gevallen komen wij in de volgende twee hoofdstukken nog terug.

Différentieel diagnostiek van palatummyoclonieën.

De palatummyoclonieën zijn over het algemeen zo typisch dat er meestal weinig verwarring optreedt. Toch moet aan een tweetal soorten onwillekeurige bewegingen kort aandacht besteed worden, en wel A de dysritmische of ritmische bewegingen van het verhemelte welke door de klassieke neurologen genoemd werden: choree du voile du palais of tics du voile,

B de permanente dysritmische myoclonieën bij epileptici.

Ad A. Zeker in de oudere literatuur werden hieronder gevallen gerangschikt die later organisch bleken te zijn. Maar ook in de huidige tijd wordt dit beeld nog regelmatig beschreven. Vooralsnog lijkt het zinvol dit beeld te onderscheiden van de echte palatummyoclonieën. Gebruikmaking van dezelfde fysiologische wegen blijft echter mogelijk. Kenmerken. Het betreft meestal jeudige personen, die soms in aansluiting op een trauma, vaak geluidstraumata, gaan klagen over een tikkend geluid in de oren, soms is ook objectief dit tikgeluid waar te nemen. Het zijn vooral de bewegingen van de huid die prominieren, naast contracties van het palatum. De pharynx doet vaak mee, de larynx zelden. Veelal zijn deze schokken niet ritmisch, doch ritmische komen voor. Vaak zijn de frequenties opvallend laag, of opvallend hoog en electromyografisch zijn de bursts breder dan bij de echte palatummyoclonieën, er is continue achtergrondactiviteit. De contracties vallen weg tijdens het bewegen en beginnen vaak eerst seconden na het stoppen ervan. Ze zijn zeer vaak niet permanent aanwezig. Niet zelden is succes te bereiken door oogboldruk, carotisdruk, suggestie, faradisatie etc. Er zijn geen andere neurologische verschijnselen. Doorgaans betreft het angstige, neurotische, soms zelfs psychotische individuen.

Men neemt aan dat de geluiden veroorzaakt worden door trommelvliesbewegingen t.g.v. een gezamenlijke actie van de musculus levator veli palatini en musculus tensor veli palatini. Door de sterke contractie slaat het ostium pharyngeum tubae auditivae dicht en er ontstaat een onderdruk in het cavum tympani met trommelvliesintrekking. De objectief waarneembare tinnitus ontstaat waarschijnlijk door het van

elkaar trekken van het tubaslijmvlies. Bij druk op het zachte gehemelte in de richting van de tubamond verdwijnt het geluid, terwijl de clonus voortgaat. Een beluchtingsbuisje had geen succes in een geval beschreven door Kwee in 1969.

Ad B. Permanente dysritmische myoclonieën bij epileptici.

Deze worden zowel door Rondot en Ben Hamida (1968) als Schenck genoemd. Meestal beginnen deze enkele jaren na het optreden van insulten. Ze zijn veel minder ritmisch als de echte palatummyoclonieën, en de frequentie is meestal zeer hoog. De amplitudo wisselt zeer sterk, ze verdwijnen in de slaap.

Voor wat betreft de pathofysiologie en therapie verwijzen wij naar de hoofdstukken IV, V, VIII en XI.

HOOFDSTUK VIII

SKELETSPIERMYOCLONIEËN

A. Inleiding

Zeer verwant aan palatummyoclonieën, die in het vorige hoofdstuk geschetst zijn en soms in combinatie ermee voorkomen, zijn de skeletspiermyoclonieën. Ze worden oorspronkelijk beschreven als myoclonies squelettiques of myorhythmies squelettiques, een term die vrijwel algemeen aan Cruchet wordt toegeschreven, hoewel Bonduelle (1966) opmerkt, dat Cruchet in zijn publicaties er nergens melding van maakt. Guillain en Mollaret (1931) gebruiken de term aanvankelijk om alle andere dan palatummyoclonieën te benoemen, doch geven daar later (1935) een beperking aan door te eisen dat deze myoclonieën aan de karakteristika wat betreft ritmiciteit en synchroniciteit voldoen die de palatummyoclonieën kenmerken. Met de term skeletspiermyoclonieën worden dus zeer bepaalde myoclonieën bedoeld en niet alle myoclonieën met als localisatie de romp en extremitetspiers. De skeletspiermyoclonieën worden gedefinieerd als die myoclonieën die eenmaal ontstaan, blijven bestaan tot de dood, hoewel de localisatie iets kan veranderen. Ze zijn vrijwel onbeïnvloedbaar door uitwendige prikkels, zijn vrijwel ritmisch met bepaalde schommelingen passend bij een normaalverdeling en hebben een frequentie in de orde van 130/min. Ze hebben een strakke onderlinge samenhang, veelal treden ze zelfs synchroon op met geringe faseverschuivingen en ze zijn gelocaliseerd in romp- en extremitetspiers met voorkeur voor abductoren van de arm en heffers van de schouder, pronatoren en supinatoren, ab- en adductoren van hand en vingers, flexoren en extensoren van vingers, hand, tenen en voet. Hoewel minder constant dan palatum myoclonieën blijven ze bestaan in de slaap. De amplitudo is afhankelijk van de contractietoestand van de desbetreffende spier en waarschijnlijk samenhangend hiermee van emoties. Wanneer ze samen voorkomen met palatummyoclonieën is er een strikte temporele relatie, afhankelijk van de afstand tussen medulla oblongata en de schokkende spier en treden ze als de palatummyoclonieën unilateraal optreden alleen ipsilateraal op. In tegenstelling tot de tremoren is er geen sprake van alternerende activiteit in a- en antagonist en worden de myoclonieën niet beïnvloed door het optreden van een centrale hemiparese. Bij tremoren is de frequentie bovendien veel

sneller terwijl ook de localisatie anders is. Er is geen EEG-correlaat voor zover bekend, doch in de oudere literatuur wordt het EEG nog niet genoemd.

Wil men vasthouden aan de indeling van Halliday (1967), dan horen deze myoclonieën zeer waarschijnlijk thuis in de extrapyramidale groep. Pathologisch-anatomisch is er in de literatuur weinig verschil van mening meer, de pathofysiologie is nog onduidelijk. Algemeen is men van mening, zoals vermeld in hoofdstuk VII, dat er een laesie dient te zijn binnen de zogenaamde driehoek van Guillain-Mollaret met als begrenzing de ipsilaterale nucleus dentatus en de contralaterale nucleus ruber en de oliva inferior. Tevens wordt aangenomen dat er een contralaterale oliva inferior hypertrofie dient te bestaan als resultante van een transsynaptische degeneratie in samenhang met hetzij een laesie van de homolaterale nucleus dentatus hetzij van de contralaterale centrale tegmentumbaan. Tot dusver is men er nimmer in geslaagd pathologisch-anatomische verschillen waar te nemen tussen gevallen van zuivere palatummyoclonieën en die gevallen, waarbij skeletspiermyoclonieën optreden, al of niet in samenhang met palatummyoclonieën in min of meer uitgebreide vorm. Wel blijkt er (zie hoofdstuk VII) een somatotopie te bestaan in het systeem nucleus dentatus, centrale tegmentumbaan en oliva inferior.

Er zijn nog meerdere onduidelijkheden zoals: wat is primair[?] de olivahypertrofie of de myoclonieën[?] Hoelang is de latentietijd tussen het ontstaan van de oorzaak en het optreden van het gevolg[?] Waarom zijn de myoclonieën zo zeldzaam terwijl typische en uitgesproken vormen van olivahypertrofie veel frequenter gezien worden.

We waren in de gelegenheid een patient met acuut optredende skeletspiermyoclonieën enkele dagen te observeren en vervolgens de pathologisch-anatomische bevindingen te bestuderen. We zullen hier onze bevindingen vergelijken met de tot dusver in de literatuur bekende gevallen. Daarnaast worden twee nog levende patienten voorgesteld die o.i. eveneens skeletspiermyoclonieën hebben. In deze twee laatste gevallen waren kliniek en electromyografische bevindingen toch wel zeer suspect voor een laesie in de lagere hersenstam.

B. Beschrijvingen van patienten.

Patient I, een 66-jarige man werd in 1974 na een verkeersongeval in subcomateuze toestand opgenomen. Hij was elders bekend met een licht pseudobulbaire beeld met naast enige rigide hypertonie, een gang-ataxie, geheugen- en inprentingsstoornissen en emotionele labiliteit met dwanghuilen. Een luchtencephalogram in 1973 wees op corticale en centrale atrofie. Bij opneming nu werd een subcomateuze man

gezien met bloedverlies uit neus, oren en mond. Er was een voorkeursstand van de ogen naar links en een aanduiding van een centrale hemiparese rechts met vooral aangedaan zijn van de facialis musculatuur. De pharynxbogen waren rechts paretisch. De rekreflexen waren rechts lager dan links, de voetzoolreflexen waren indifferent; er waren geen pathologische stamreflexen. Er bleek een uitgebreide schedelbasisfractuur te bestaan, doorlopend tot in de squama temporalis links. De behandeling bleef conservatief. Ongeveer twee uur na het trauma ontstonden vrijwel ritmische elementaire myoclonieën in de m. frontalis, in de naar rechts liggende tong, de submandibulaire spieren en het diafragma en complexe myoclonieën in de m. pectoralis major, in de m. deltoideus, m. biceps brachii, m. triceps, de m. pronator, de vingerextensoren en flexoren, m. interossei en in de buigers en strekkers van voet en tenen. De trekkingen waren vrijwel synchroon, nagenoeg ritmisch met iets wisselende amplitudo en aanvankelijk een frequentie van 30/min. Ze traden alleen rechts op. Ze waren tevens synchroon met verticale oogbolbewegingen met rotatoire component, rechts meer dan links. Hoge doseringen natrium hydantoïne en diazepam i.m. hadden geen effect. De myoclonieën bleven bestaan tijdens het verrichten van een tracheotomie onder pentobarbitalanaesthesie, terwijl infiltratie met 2% novocaïne in het motorisch prikkelpunt de myoclonieën alleen in de desbetreffende spier deed verdwijnen voor 30 min. Geleidelijk nam de frequentie in de volgende dagen toe tot 120/min. terwijl het aantal getroffen spieren afnam. Bij overlijden onder het beeld van een septische shock negen dagen na het trauma bestonden er alleen nog myoclonieën in de oogballen en in de rechter hand met flexie-extensie en ab- en adductie bewegingen van de vingers. Bij passief buigen van de vingers nam de amplitudo in de strekkers toe, terwijl bij strekken de amplitudo in de buigers toenam. Het EEG had een zeer onregelmatig aspect en bevatte zeer veel langzame golven uit de deltaband, links hoger gevolteerd dan rechts, vooral in de achterste gebieden. Op deze activiteit is veelal snellere activiteit gesuperponeerd uit theta- en soms alfaband, eveneens links duidelijker dan rechts. Meerdere malen treedt langzame delta-activiteit van 1/sec paroxysmaal over vooral de linker hemisfeer op, het meest duidelijk pariëto-temporaal. Deze activiteit heeft vrijwel dezelfde frequentie als de gelijktijdig geregistreerde myoclonieën doch gaat er soms aan vooraf en wordt er soms door gevolgd; ook de vorm is niet constant. De spierschokken in m. interossei, m. latissimus dorsi en m. pectoralis major werden simultaan geregistreerd met huidelektroden. De vrijwel ritmische myoclonieën hadden een frequentie van 55-65/min. De duur van de groepsgewijze ontladingen in de m. in-

terosseï was 150 msec, in de andere spieren 100 msec. Er was een vast temporeel verband waarbij de ontladingen in m. pectoralis en m. latissimus dorsi synchroon verliepen en 100 msec voorafgingen aan de ontlading in de m. interosseï. Ook de temporale en prefrontale elektroden toonden groepsgewijze ontladingen die telkens de ontladingen in de m. pectoralis 100 msec voorafgingen.

Acht uur na overlijden werd obductie verricht. (Dr. J. L. Slooff).

Macroscopie: er werd een gegeneraliseerde matige atherosclerose en een arteriosclerose van de nieren gevonden, naast een hypertrofie van de linker hartventrikel. Er waren aanwijzingen voor een tracheitis, bronchitis, bronchiolitis catarrhalis purulenta met beginnende bronchopneumonie; er was een acuut ulcus duodeni met gastrointestinale bloeding; verder werd het beeld na shock gevonden met acute venostase. Het cerebrum toonde een corticale en een centrale atrofie met een geringe afvlakking rechts met een zeer dun subduraal hematoom. Er was een grote hemorrhagische infarcering van recente datum, de gehele thalamus links omvattend.

Microscopie: Onderzocht werden: seriecoupes van mesencephalon, pons en medulla oblongata; cerebellum links en rechts met n. dentatus, het thalamusgebied en het gebied van de basale ganglia, de schors en witte stof frontaal, frontoparietaal, parietaal, parasagittaal en occipitaal en tenslotte de cervicale en lumbale myelumgedeeltes. In alle gedeeltes van het zenuwstelsel werden kleine bloedinkjes met enig weefselverval gezien, daarnaast werden talloze, eveneens vaak kleine haardjes van ischemische veranderingen in verschillende fasen van ouderdom aangetroffen en een ernstige vaatwandhyalinose.

De n. dentatus toonde beiderzijds talrijke afwijkingen, vooral degeneratie van de ganglioncellen op basis van anoxie met licht leucocytaire infiltraten. Nabij de rechter n. dentatus werd een zeer sclerotisch vat aangetroffen omgeven door glius weefsel en cellen beladen met oud bloedpigment. In de omgeving van de grote bloeding in de thalamus wordt ischemische necrose met veel oedeem gezien terwijl de basale ganglia meerdere necrosehaarden van verschillende omvang, uitgebreidheid en ouderdom vertonen.

In de H.E. en Klüver-Barrera seriecoupes blijken de n. ruber en substantia nigra intact. In alle coupes worden weer talrijke meestal kleine bloedinkjes soms perivasculaïr, soms zonder duidelijk verband met bloedvaten gezien. Ze werden diffuus verspreid aangetroffen en gingen soms duidelijk gepaard met meer of minder weefselverval of degeneratie van ganglioncellen. Een uitgebreide vrij recente ischemische necrose werd vooral links in het gebied van de lemniscus lateralis, centrale tegmentumbaan en lemniscus medialis gezien,

terwijl rechts in deze zelfde gebieden afwijkingen, doch in veel mindere mate werden aangetroffen. De centrale tegmentumbaan is op meerdere plaatsen onderbroken door gliuze haardjes. De olijf ziet er met deze kleuringen normaal uit, wel wordt ook in deze kerngebieden vrij veel lipofuscine aangetroffen.

De kerngebieden van de hersenzenuwen V, VII, IX, X en XI zijn beiderzijds op meerdere plaatsen beschadigd. Vaak zijn slechts kleine gedeeltes getroffen. Het cervicale en lumbale myelum blijken normaal. Het caudale deel van de medulla oblongata wordt direct bij obductie verwijderd voor histochemisch onderzoek van cryostaatcoupes van 16 μ (H. H. J. Jasper). Ze werden bewerkt met hematoxyline-phloxine, sudan III, sudan black B (Baker's acid haematine) in de modificatie van Adams (Adams, 1965), dehydrogenasereacties: lactaat (Brody en Engel, 1964), succinaat, (Butcher, 1970) glucose-6-phosphaat met NADH tetrazolium reductase met gebruikmaking van 20% polyvinyl alcohol volgens Altman (1972) en Chayen en medewerkers (1973), met



Fig. VIII-1

Medulla oblongata van patiënt I met skeletspiermyocloniën, die zichtbaar werden in aansluiting aan een schedeltrauma. Vergroting: 7x, Klüber Barrera, celloidine, 20 u preparaat. De oliva inferior links toont geen duidelijke verschillen met rechts; in de laterale gedeeltes is de myelinisatie binnen en rondom de oliva aanzienlijk minder als in de mediale gedeeltes.

hydrolase: zure phosphatase (Barka en Anderson, 1962), ATPase reacties volgens Padykula en Herman (1955), en thiaminepyrophosphatase. Een gedeelte werd gefixeerd met formaline en in celloidine ingesloten en vervolgens bewerkt met hematoxyline-eosine, een mergschadebijtskleuring (Smith en Quigley), luxol fastblue-cresyl echt violet en cresyl echt violet. Tenslotte werd een celloidinecoupe onderzocht op autofluorescerende substanties met behulp van een Zeiss standaard RA microscoop met een Philips CS200W/4-lamp.

Met uitzondering van de olijven konden geen pathologische veranderingen waargenomen worden in de op dit niveau aanwezige structuren. Opvallend waren wel de vrij aanzienlijke hoeveelheden lipofuscines, niet alleen in de neuronen van de olijven, maar ook in de neuronen van de hypoglossus- en achterstrengkernen, en in de grote neuronen der formatio reticularis. Demyelinisaties in de vorm van sudanofiel materiaal werden niet waargenomen, ook niet in de pyramidebanen. Het trauma waaraan de patiënt overleden is, is te recent van aard om deze veranderingen reeds te verwekken. Duidelijk pathologisch waren de olijven die vooral in hun laterale gedeelten en symmetrisch veranderd waren. We vonden een atrofie en misschien uitval van gemyeliniseerde vezels in het inwendige en uitwendige kapsel in het laterale gedeelte. De neuronen ter plaatse vertoonden een verlies aan

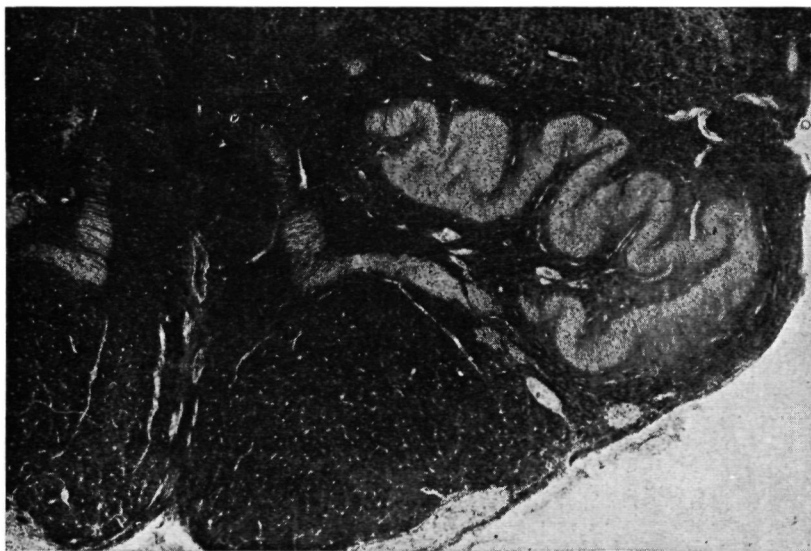


Fig. VIII-2
Detail uit fig. VIII-1. Vergroting 15x. Let op het verschil in myelinisatie tussen laterale en mediale deel van de oliva inferior.

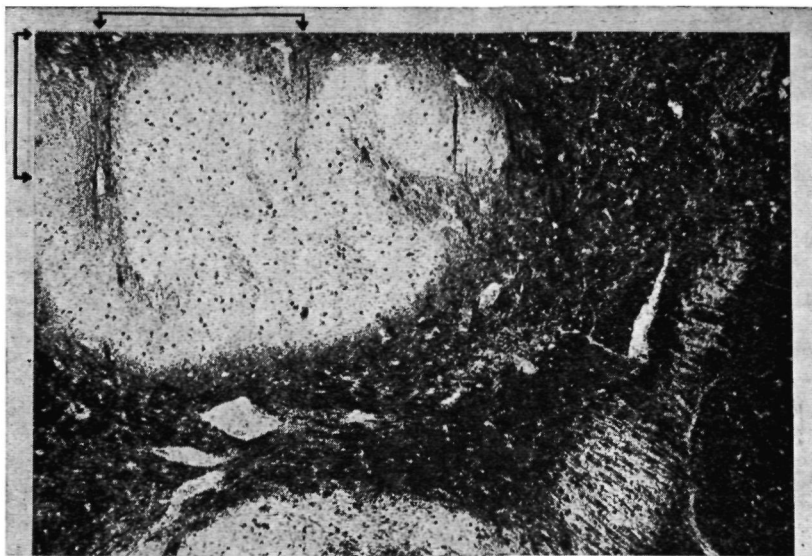


Fig. VIII-3

Detail uit fig. VIII-1. Vergroting 37x. Het is een opname van het dorso-mediale gedeelte van de oliva inferior, terwijl in het onderste deel van de foto de bijolijf te zien is. Vergelijk met fig. VIII-5. Het aangegeven gedeelte links boven wordt in fig. VIII-4 met sterkere vergroting getoond.

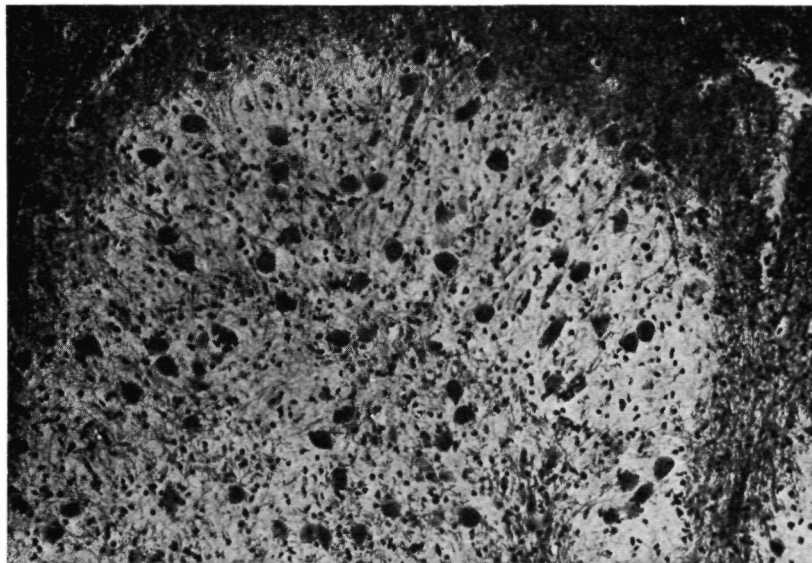


Fig. VIII-4

Detail uit fig. VIII-3. Vergroting 115x. De neuronpopulatie en de myelinisatiegraad zijn normaal. Vergelijk met VIII-6 en VIII-7.

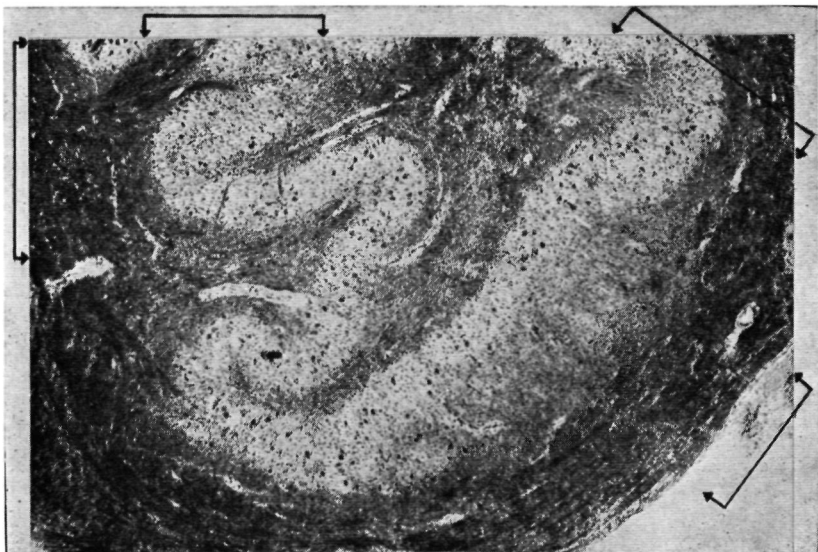


Fig. VIII-5

Detail uit fig. VIII-1. Vergroting 37x. Het is een opname van het laterale gedeelte van de oliva inferior. Vergelijk met fig. VIII-3. Het aangegeven gedeelte links boven wordt in fig. VIII-6, het aangegeven gedeelte rechts midden wordt in fig. VIII-7 met sterkere vergroting getoond.

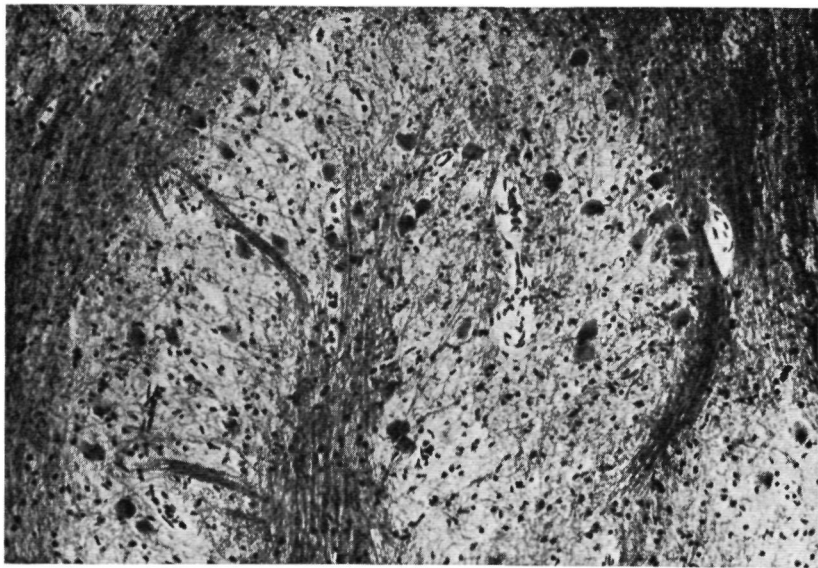


Fig. VIII-6

Detail uit fig. VIII-5. Vergroting 115x. Er is een aanzienlijke verarming van de neuronpopulatie, terwijl de myelinisatie binnen en rondom de olijf onvoldoende is. Vergelijk met fig. VIII-4.

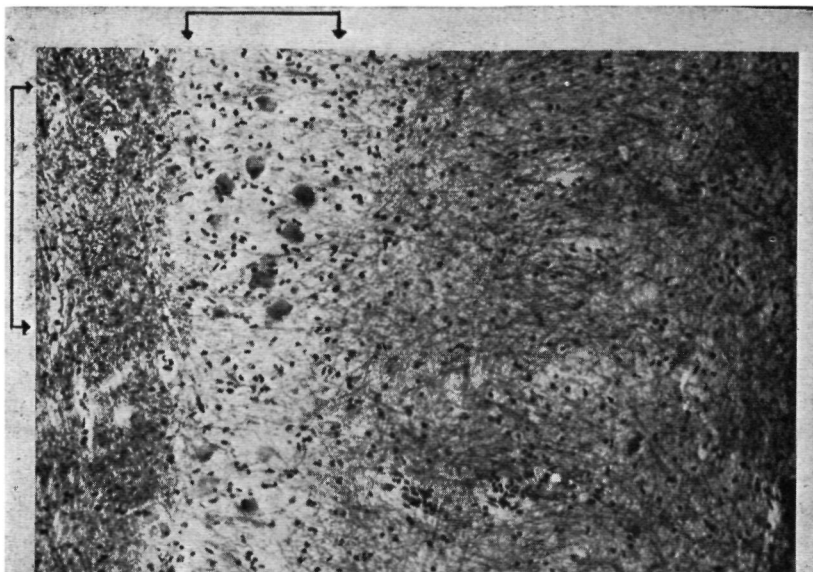


Fig. VIII-7

Detail uit fig. VIII-5. Vergroting 115x. Wederom valt de verarming van de neuronpopulatie op, naast de onvoldoende myelinisatiegraad. De kernen zijn excentrisch, de cellen bevatten veel lipofuscinpigment, terwijl de tigroidsubstantie vrijwel afwezig is. Deze sterke vermindering van tigroidsubstantie lijkt ons in verband te staan met de lage activiteit ter plaatse (zie fig. VIII-10) van de pentose-shunt-enzymen. Enkele neuronen lijken te klein of zijn slechts te zien als celschaduwen. Het aangegeven gedeelte wordt in fig. VIII-8 met sterkere vergroting getoond.

Nissl-substantie en er was een atrofie van het neuropilema. Tellingen geven een uitvalspercentage van neuronen van 27% in het laterale gedeelte. Het vaatnet is ter plaatse iets verdikt maar de glia vertoont geen significante afwijkingen. (Fig. VIII-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7 en -8). De dehydrogenase-reacties gaven een discrepantie te zien, in die zin dat in het olijfneuropilema de dehydrogenases met lage specificiteit (LDH, NADH-DH) weinig veranderingen te zien gaven. Daarentegen is de SDH-activiteit in neuronen en vooral de G6P-DH-activiteit in het neuropilema en in mindere mate in de neuronen in het laterale gedeelte der olijven sterk verlaagd. (Fig. VIII-9 en VIII-10). Daar SDH een mitochondrieel enzym is en G6P-DH toegang geeft tot de pentose-shunt, mag verondersteld worden dat de neuronen in het laterale gedeelte defectueus zijn in hun mitochondriën en ribosomale structuren. We achten het zeer wel mogelijk dat de verandering in de olijven gezien mag worden als een vorm van transneuronaal atrofie of transsynaptische degeneratie.

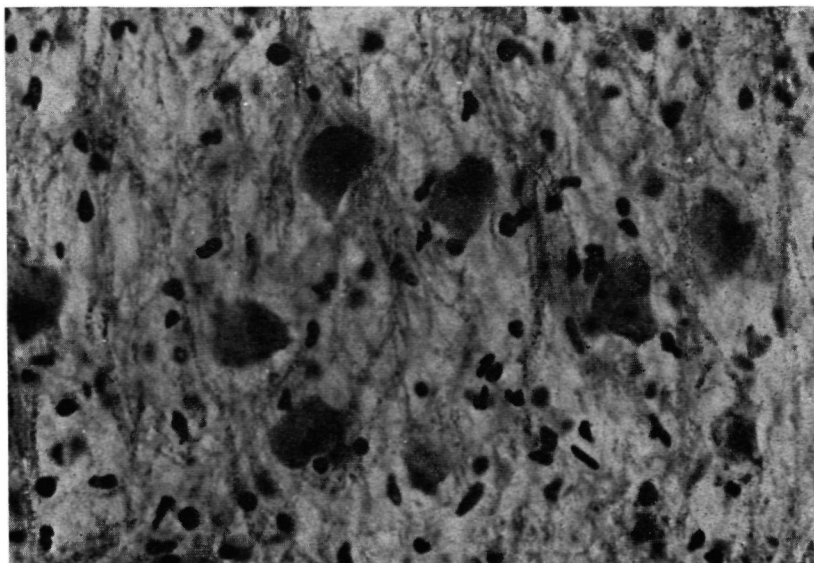


Fig. VIII-8

Detail uit fig. VIII-7. Vergroting 400x. Let op de excentrisch gelegen kernen en het vrijwel ontbreken van tigroids substantie.

Samenvattend betreft het een 66-jarige man met voor het ongeval reeds verschijnselen van een diffuus cerebrovasculair lijden die enkele uren na een ernstig schedeltrauma typische skeletspiermyoclonieën ging vertonen in de rechter lichaamshelft en bij wie ondermeer laesies werden aangetroffen in de dentatus rechts, centrale tegmentumbaan links meer dan rechts en beide olijven vooral lateraal met het karakter van een transsynaptische degeneratie naast een bloeding in het thalamusgebied links. De bevindingen bij deze patiënt voor het ongeval zijn vrijwel identiek met het geval, beschreven door Guillain en medewerkers (1934) echter nog zonder myoclonieën. De bij pathologisch-anatomisch onderzoek gevonden afwijkingen van oudere datum, zijn zeer suggestief voor myoclonieën op komst. De plotselinge laesie van de thalamus links kan evenals in het geval van Delmas en medewerkers (1935), waar een acute laesie van de n. dentatus ontstond, de myoclonieën geprovoceerd hebben. Op het belang van de thalamus en vooral de n. ventralis lateralis wordt ook gewezen door Rondot en medewerkers (1965) in een door hun gepubliceerd geval van skeletspiermyoclonieën. We komen hierop verder in dit hoofdstuk nog terug.

Onze patiënt II onderzochten we in 1976. Het betreft een toen

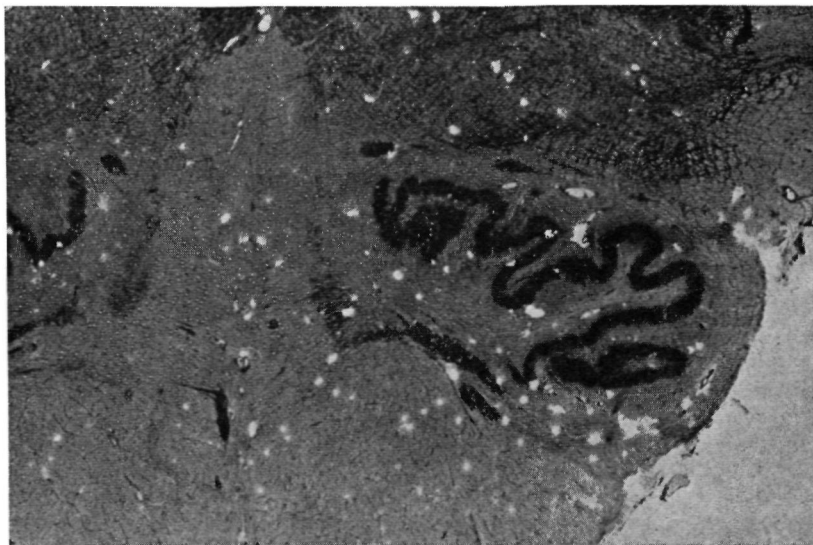


Fig. VIII-9.

Cryostaatcoupe, vergroting 10x. Lactaat-dehydrogenase reactie. Deze weinig specifieke dehydrogenase activiteit laat geen duidelijke verschillen zien tussen het mediale en laterale deel van de oliva inferior. Vergelijk met fig. VIII-10.

24 jaar oude man die tot 1974 volkomen gezond was. Hij werd geboren na een gemelli zwangerschap. Het kind ontwikkelde zich normaal en klaagde evenals meerdere familieleden wel ooit over bifrontale hoofdpijn, zonder begeleidende verschijnselen. In februari 1974 ontstond plotseling een wat vreemd, niet nader te omschrijven gevoel om het rechter oog, terwijl er een kortdurende bewustzijnsdaling optrad. Het vreemde gevoel met toch wel het karakter van paraesthesieën breidde zich snel uit over de gehele rechter lichaamshelft van craniaal naar caudaal. In de loop van enkele uren ontwikkelde zich bovendien krachtsverlies rechts. Hij had die avond weliswaar lichte bifrontale hoofdpijn, doch de klachten begonnen niet met acute heftige pijn. Hij werd opgenomen op de neurologisch afdeling elders, waar volgens patiënt gedacht werd aan een cerebraal vasculair lijden. Verdere gegevens over deze opname ontbreken. De hemiparese herstelde vrij snel. Doch enkele maanden later traden onwillekeurige schokken op in de rechter duim, vingers en rechter hand, die bij emoties en aandacht in amplitudo toenamen terwijl ze in complete rust en slaap verdwenen. De fijne handbewegingen en het schrijven zijn onmogelijk geworden. Bij iedere intentie tot beweging nemen de schokken toe.



Fig. VIII-10

Cryostaatcoupe, vergroting 10x. Glucose-6-phosphaat-dehydrogenase activiteit. De activiteit van dit meer specifieke enzym, van belang voor de pentose shunt, laat duidelijk verschillen zien tussen de mediale en laterale gedeeltes van de olif. De activiteit in de laterale gedeeltes is afgenomen.

Daarnaast klaagt hij nog over een vreemd gevoel in de rechter lichaamshelft.

Bij onderzoek, medio 1976, werd een reële jongeman gezien met een goed intellect en een helder bewustzijn. Er was nog een aanduiding van een centrale facialisparesis rechts. De oogbewegingen waren intact, er waren geen onwillekeurige oogbewegingen. Het palatum was rustig. In het areaal van de hersenzenuwen vonden we verder geen afwijkingen. Er was een geringe schouderlaagstand rechts en een geringe atrofie van het rechter onderbeen. Het looppatroon was niet duidelijk afwijkend. Er was een minimale paresis van de voetheffers rechts en van de kleine handspieren rechts. De tonus was normaal. De topneusproef was rechts licht gestoord, evenals de kniehakproef. De rechter lichaamshelft bleek discreet hyperalgetisch en hyperesthetisch. De functies van de achterstrengen waren normaal. Het spinocerebellair systeem rechts leek licht gestoord. De pees- en periostreflexen waren rechts iets hoger dan links terwijl de voetzoolreflexen normaal verliepen. Buikhuidreflexen waren bilateraal positief. Vrijwel constant werden snelle, onwillekeurige spierschokken waargenomen in een frequentie van 140-180 per minuut. Deze schokken bestonden uit

flexie-extensiebewegingen van de duim, gecombineerd met ad- en abductiebewegingen. De dorsaal en plantair flexoren van de hand deden slechts in geringe mate en met zeer geringe amplituden mee. De amplituden namen toe bij emoties, actie en houding en verdwenen in rust en bij slapen. De schokken hadden het karakter van myoclonieën. Op klinische gronden werd gedacht aan een vrij weinig uitgesproken laesie direct caudaal van de n. ruber links, met een aantasting van het pyramidebaansysteem, de tractus spinothalamicus, de tractus spinocerebellaris ventralis en rostralis en de centrale tegmentumbaan. Differentieel diagnostisch werd gedacht aan een bloeding of een kleine ischemisch hardt aldaar.

Bij algemeen intern onderzoek werden verder geen afwijkingen waargenomen, de tensie was normaal. Het ECG toonde een incompleet rechter bundeltakblok. Bij aanvullend onderzoek werden normale waarden gevonden voor BSE, haemogram, uitgebreide bloedchemie, urine-onderzoek en stollingsonderzoek. Ook het liquoronderzoek, inclusief eiwitspectrum en immuunelectroforese was volkomen normaal.

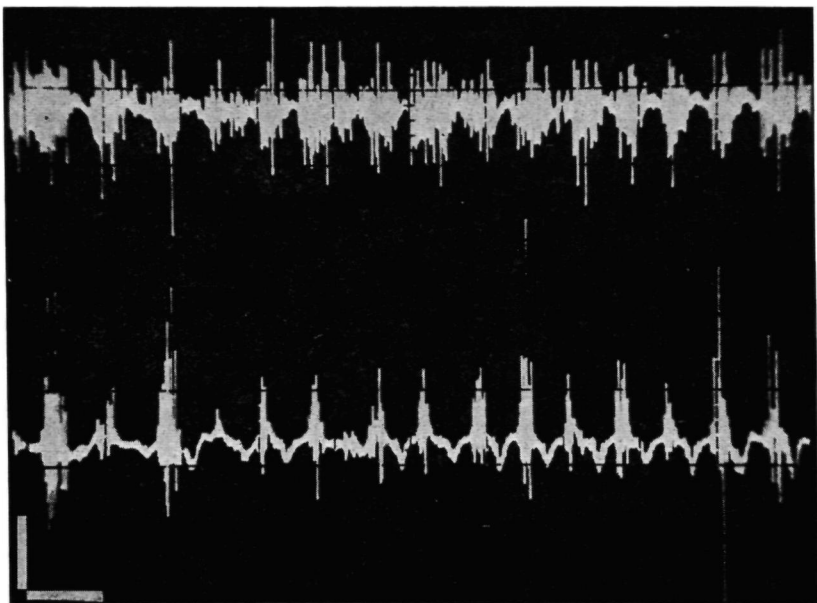


Fig. VIII-11

Skeletspiermyoclonieën bij patiënt II. Simultaanregistratie met naaldelectroden van m. extensor pollicis brevis (boven) en m. flexor pollicis longus (beneden). Schaal: 500 msec. en 500 uV. Er worden ritmische, synchrone, groepsgewijze ontladingen met een frequentie van 160/min waargenomen.

Een carotisarteriografie links en een vertebralisangiografie leverden normale beelden op, ook de scintigrafie van het cerebrum met technetium toonde geen afwijkingen. Het luchtencephalografisch onderzoek toonde evenmin evidente afwijkingen. Het EEG was licht afwijkend door het zowel spontaan als bij hyperventilatie herhaaldelijk bilateraal paroxysmaal optreden van langzame activiteit met licht irritatief aspect.

Bij electromyografisch onderzoek bleken in de spieren van de rechter onderarm die myoclonieën vertoonden, fraaie synchrone, groepsgewijze ontladingen aanwezig in de frequentie van 140-180/min., (Fig. VIII-11 en VIII-12), terwijl deze spieren verder electromyografisch volledig normaal waren. Ook de geleidingssnelheden over de perifere zenuwen bleken normaal. Om via electromyografische technieken meer informa-

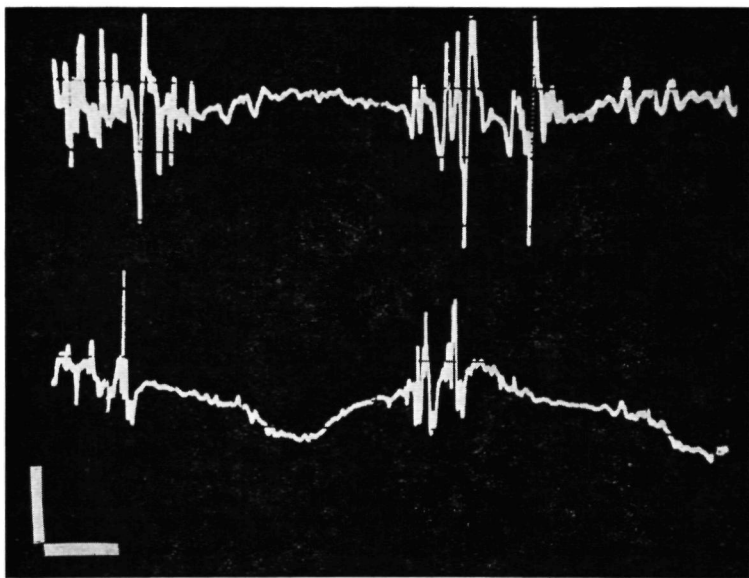


Fig. VIII-12

Detailopname van fig. VIII-11. Schaal: 50 msec. en 300 μ V. De groepsgewijze ontladingen blijken opgebouwd uit vooral polyfasische potentialen. De duur per groep is in de m. extensor pollicis brevis 150 msec. en in de m. flexor pollicis longus 70 msec. Er worden amplituden gemeten tot 1000 μ V.

Simultaanregistratie van de m. extensor pollicis brevis en m. extensor pollicis longus geeft hetzelfde beeld. Bij willekeurig aanspannen van de m. extensor pollicis brevis nemen de amplituden van de myoclonieën in deze spier toe, ze blijven fraai zichtbaar tussen het aanspanningspatroon, terwijl ze in de m. flexor pollicis longus afnemen. Bij willekeurig aanspannen van de m. flexor pollicis longus wordt het omgekeerde gezien.

tie te verkrijgen over de hersenstam werden de orbicularis oculi reflexen geregistreerd. Deze bleken normaal. Het EMG van de musculus masseter was rechts en links normaal, terwijl bij registratie van de masseterreflexen bleek dat rechts zeer sporadisch reflexactiviteit werd waargenomen, terwijl het links geen enkele maal lukte om de masseterreflexen op te wekken. Deze bevindingen zijn zeer suspect voor een laesie in de omgeving van de mesencephale trigeminuskern links, hetgeen dus fraai overeenkomt met de klinische localisatie.

Patiënt is verder poliklinisch behandeld met steigende doseringen clonazepam tot 3dd 1½ mg waarop de myoclonieën duidelijk minder geworden zijn. Ze hinderen met name het schrijfpatroon aanzienlijk minder. Na een onderbreking van ruim twee jaar is hij nu tot zijn vreugde weer capabel om de werkzaamheden samenhangende met zijn baan uit te voeren.

Samenvattend betreft het hier een jongeman die op de leeftijd van 22 jaar acuut ziek werd met verschijnselen van een klein staminfarct en die enkele maanden later na een verder neurologisch goed herstel myoclonieën ging vertonen van de rechter hand en duim. Zowel bij klinisch als electromyografisch onderzoek zijn er aanwijzingen voor een laesie links in het mesencephalon. De myoclonieën zijn onveranderd twee jaar blijven bestaan en blijken gunstig te reageren op clonazepam zonder daardoor volledig te verdwijnen.

In 1976 zagen we patiënte III, een 22-jarige vrouw, afkomstig uit een familie waarin geen bijzondere neurologische ziektebeelden voorkomen met name geen epilepsie. Patiënte had vanaf de leeftijd van 6 jaar frequent aanvallen van occipitaal gelocaliseerde hoofdpijn, gepaard gaande met wazig zien en het optreden van scotomen. Na de hoofdpijnaanvallen trad meestal een wat stijf krampachtig gevoel in alle ledematen op. In haar 17e jaar traden plotseling schokken in het rechter been op die 10 dagen lang bleven bestaan en gevolgd werden door een gegeneraliseerd, convulsief insult. Bij carotisarteriografie elders werd een dubieus aneurysma van de linker arteria cerebri media waargenomen terwijl een EEG veel langzame activiteit vooral over de rechter hemisfeer vertoonde. Verdere gegevens over deze tijd ontbreken. Gezien het goede herstel en het klachtenvrij blijven werd afgezien van verdere ingrepen. De carotisarteriografie werd dubbelzijdig in 1975 herhaald, duidelijke afwijkingen werden toen niet waargenomen, m.n. waren er geen aanwijzingen voor een aneurysma. Het EEG was in 1975 vrijwel identiek aan 1971. In maart 1976 traden plotseling trekkingen in het linker been en linker arm op bij normaal bewustzijn. Er waren geen klachten over hoofdpijn.

Bij onderzoek werd een jonge vrouw met helder bewustzijn gezien, zonder tekenen van verhoogde intracraniele druk en zonder meningeale prikkeling. Continu werden complexe, vrij ritmische myoclonieën met een frequentie van 20-25/min met wisselende amplituden in de linker lichaamshelft waargenomen. Proximaal waren ze meer uitgesproken dan distaal en in het been traden ze meer op dan in de arm. Met grote amplituden werden ze ook gezien in de m. erector trunci en de buikspieren. Er waren geen myoclonieën in het gelaat, het palatum of in de stembanden. Evidente paresen waren niet aanwezig, behoudens een lichte asymmetrie van de pharynxbogen ten nadele van rechts. Aan de oogballen vielen horizontale pendelbewegingen op met de grootste amplituden bij het kijken naar rechts. De heengaande beweging duurde evenlang als de teruggaande, terwijl ook de amplituden gelijk waren. De frequentie was gelijk aan die van de myoclonieën. Er was aanvankelijk een duidelijke ataxie van de gang terwijl er bij de proef van Romberg een valneiging naar rechts bestond. De knie-hakproef was links licht afwijkend terwijl aan het linker been een gestoorde vibratiezin en een gestoorde houdings- en bewegingszin gevonden werden. De tonus was bilateraal vrij laag terwijl de pees- en periostreflexen eveneens zeer laag waren doch links iets hoger dan rechts. De voetzoolreflex links was afwijkend zonder duidelijk volgens Babinski te verlopen. De visus en het gehoor waren normaal.

Bij lumbaalpunctie die verricht werd enkele weken na het ontstaan van de myoclonieën werd heldere licht groen getinte liquor gevonden, onder normale druk. Het eiwitgehalte was met ruim 60 mg% licht verhoogd. Er waren 2/3 cellen. De waarden voor alpha₂ en tauglobuline waren duidelijk verhoogd terwijl ook de LDH waarde aanzienlijk verhoogd was. Bij dubbelzijdige carotisarteriografie en vertebralisangiografie werden geen afwijkingen waargenomen. Het zeer uitgebreide aanvullende bloedchemisch onderzoek was volkomen normaal. Er waren geen endocriene afwijkingen. Het lipidogram was normaal, het lysosomale enzymenpatroon van de leucocyten vertoonde geen afwijkingen. Ook bij rontgenologisch onderzoek van schedel en thorax werden geen afwijkingen gezien. Het EEG toonde bij herhaling zeer veel langzame golven uit theta en meerdere malen deltaband welke langzame golven rechts iets meer uitgesproken aanwezig waren als links. Er waren onvoldoende aanwijzingen voor een strikte localisatie. Er waren geen voor epilepsie verdachte veranderingen. In het EEG werden geen veranderingen waargenomen, die synchroon bleken met de myoclonieën. Bij het registreren van de orbicularis oculireflexen bleken de vroege responsen qua latentietijd wel normaal, hoewel zeer opvallend er links veel makkelijker gewenning

optrad dan rechts. De late responsen traden op met opvallend lange latentietijden zowel direct als consensueel. Er was bovendien een links-rechts verschil waarbij vanuit rechts de latentietijden nog langer bleken als vanuit links. Electromyografisch onderzoek van de orbicularis oculispijeren bleek normaal. Deze spieren waren via de nervus facialis met normale latentietijden prikkelbaar. Registreren van de masseterreflexen en van de stille periodes in de massetermusculatuur na stimuleren van de nervus mentalis leverde geen afwijkingen op. Er werd geconcludeerd tot het bestaan van afwijkingen in de laterale gedeeltes van de medulla oblongata rechts meer dan links.

Patiënte werd behandeld met hoge doses lidocaine intraveneus tot 3 à 4 mg per kg lichaamsgewicht per 24 uur en daarnaast met carbamazepine 3dd 200 mg, primidon 3dd 125 mg en diazepam in dalende doseringen van 60 tot 15 mg per 24 uur. De aanvankelijk ook in de slaap optredende schokken die toenamen bij willekeurige bewegingen en bij intentie tot bewegen namen geleidelijk af en verdwenen tenslotte. Bij ontslag kon patiënte goed lopen en waren er nog lichte sensibiliteitsstoornissen van het linker been zoals bovengenoemd, terwijl ook de voetzoolreflex links nog afwijkend was.

Er werd geconcludeerd tot het bestaan van skeletspiermyoclonieën op basis van een niet exact te lokaliseren laesie zonder bekende oorzaak, hoewel de liquor toch wel wees op een bloeding, waarvoor geen verdere oorzaak gevonden werd.

Enkele maanden later beviel zij van een gezonde baby en wederom enkele maanden later, terwijl zij als medicatie nog 3dd 200 mg carbamazepine en 3dd 125 primidon gebruikte, ontstonden plotseling myoclonieën van de rechter arm.

Bij onderzoek bleek het bewustzijn helder, en er werden continue, vrij ritmische, complexe myoclonieën waargenomen in musculus biceps, musculus triceps, musculus brachioradialis en alle onderarmspijeren rechts, de schokken waren synchroon en hadden een frequentie van 60/min. In de slaap waren ze afwezig, terwijl ze reeds verminderden in amplitudo bij doezelen. Vooral bij het kijken naar rechts vielen schokken, synchroon met de myoclonieën, in de oogbollen op; er was een lichte ataxie van de romp en een sterke ataxie van de gang. Bij de proef van Romberg was er lichte valneiging naar links, er was een duidelijke hemi-ataxie rechts, vooral van de arm, terwijl het linker been een weinig uitgesproken ataxie vertoonde. De tonus was bdz. vrij laag, de pees- en periostreflexen waren bilateraal afwezig, de buikhuidreflexen waren positief, de voetzoolreflexen waren niet duidelijk afwijkend. De myoclonieën namen toe bij willekeurig aanspannen en bij intentie tot bewegen. Wederom volgde behandeling met hoge doses

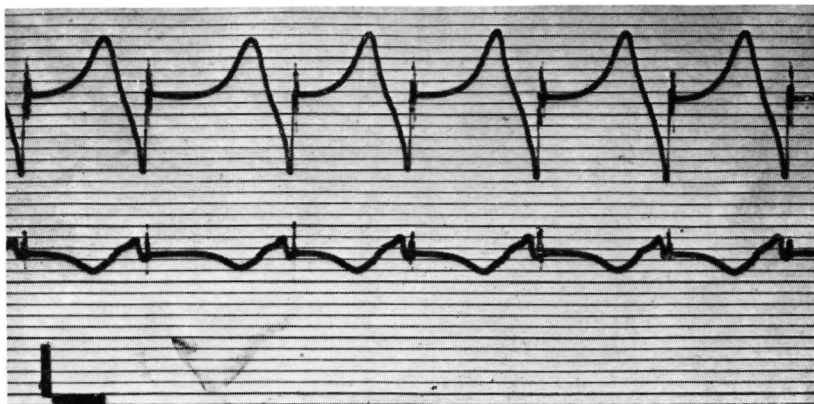


Fig. VIII-13

Skeletspiermyoclonieën bij patiënt III. Simultaanregistratie met naaldelectroden van *m. flexor carpi ulnaris* (boven) en *m. extensor carpi ulnaris* (beneden). Schaal 3000 uV en 200 msec. Er worden ritmische, synchrone ontladingen met een frequentie van 140-160/min geregistreerd.

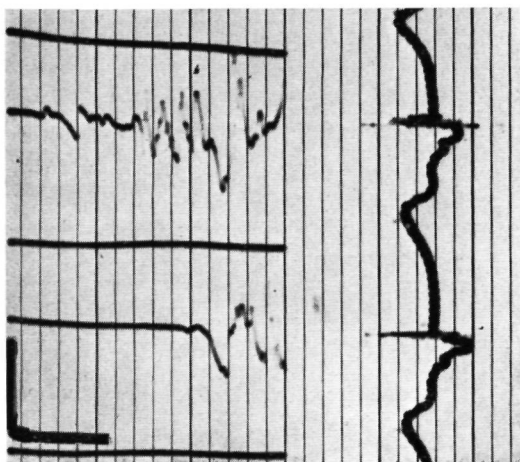


Fig. VIII-14

Skeletspiermyoclonieën bij patiënt III. Registratie met naaldelectrode in de *m. flexor carpi ulnaris*. Links: de groepsgewijze ontlading blijkt opgebouwd uit polyfasische potentialen; de duur van de groep is 20 msec, de amplitudo is tot 3000 uV. Er is een aanduiding van een ruitvorm. Schaal: 10 msec. en 3000 uV. Rechts: gelijktijdige registratie van dezelfde spier, doch nu met schaal: 200 msec. en 3000 uV. Frequentie: 140-160/min.

lidocaine tot 600 mg per dag, geleidelijk werden carbamazepine en primidon vervangen door phenobarbital en hydantoïne 3dd 50 mg en clonazepam 3dd 3 mg. De myoclonieën bleken erg therapieresistent en enkele malen waren de amplituden dusdanig dat zij verwondingen opleef van hand en gelaat. Eerst na enkele weken gelukte het de myoclonieën redelijk te onderdrukken met de bovengenoemde medicatie. Geleidelijk werd patiënte eufor ontremd waarschijnlijk t.g.v. het clonazepam gebruik.

Het uitgebreide bloedchemische onderzoek toonde ook nu weer geen afwijkingen, er werden geen titerstijgingen van antistoffen tegen neurotrope virussen aangetroffen, het liquoreiwit was wederom licht verhoogd, het eiwitspectrum en de immunoelectroforese waren normaal. De liquor was verder helder en kleurloos. Het aantal cellen was normaal. De EEG-registraties die meerdere malen vervaardigd werden, bleven vrijwel gelijk met nog steeds zeer veel langzame golven uit theta- en deltaband rechts iets meer uitgesproken dan links, zonder gelocaliseerde afwijkingen. Nimmer werden voor epilepsie verdachte veranderingen gezien. De technetiumscintigrafie van het cerebrum bleek normaal. Bij electromyografisch onderzoek werden in orbicularis oculi- en massetermusculatuur geen afwijkingen waargenomen. De registratie van de masseterreflexen was nu echter wel afwijkend. Er was een duidelijk links-rechts verschil ten nadele van rechts. Het registreren van de stille periodes in de m. masseter na stimulatie van de nervus mentalis leverde ook nu geen afwijkingen op. De orbicularis oculi reflexen waren wederom afwijkend, vooral de late responsen hadden een duidelijk verlengde latentietijd zowel links als rechts, zowel direct als consensueel, op basis waarvan geconcludeerd werd tot lateraal in de medulla oblongata gelegen laesies zowel links als rechts, terwijl de afwijkende masseterreflex wees op een laesie in de omgeving van de mesencephale trigeminuskern rechts. De musculus biceps toonde vrij ritmische contracties in een frequentie van 140-160/min, de amplituden waren 1 mV, dezelfde ontladingen werden gezien bij simultaan-registraties van de m. flexor carpi ulnaris en m. extensor carpi ulnaris. De contracties waren in deze spieren synchroon. De amplituden waren 3 à 4 mV. (Fig. VIII-13). Bij verdere studie bleken de ontladingen te bestaan uit polyfasische potentialen met een duur van ongeveer 20 msec en als geheel met een lichte ruitvorm. (Fig. VIII-14).

Samenvattend betreft het hier een jonge vrouw die in de loop van de laatste jaren drie maal een periode gehad heeft waarin myoclonieën optreden, nu eens rechts dan weer links. De myoclonieën voldoen aan de karakteristika van de skeletspiermyoclonieën. Zij blijken zeer

moeilijk beïnvloedbaar. De bevindingen bij klinisch en electromyografisch onderzoek zijn suspect voor aandoeningen in de medulla oblongata, uitgebreid biochemisch onderzoek, angiografisch onderzoek en luchtencephalografisch onderzoek leverden geen verklaring op. De EEG-registraties zijn weliswaar duidelijk afwijkend, doch vertonen geen voor epilepsie verdachte veranderingen. Mogelijk is hier sprake van teleangiectasieën in de hersenstam. De myoclonieën lijken ons als skeletspiermyoclonieën geduid te mogen worden.

C. Literatuur

In telegramstijl worden de in de literatuur aangetroffen casuïstische gevallen betreffende skeletspiermyoclonieën gegeven, ingedeeld in Subgroep 1 skeletspiermyoclonieën gecombineerd met palatummyoclonieën, terwijl pathologisch-anatomische gegevens bekend zijn. Subgroep 2 skeletspiermyoclonieën zonder palatummyoclonieën doch met pathologisch-anatomische gegevens. Subgroep 3 skeletspiermyoclonieën gecombineerd met palatummyoclonieën zonder pathologisch-anatomische gegevens. Subgroep 4 skeletspiermyoclonieën zonder palatummyoclonieën en zonder pathologisch-anatomische gegevens. Voor de laatste twee groepen zijn alleen die gevallen gekozen waarbij op basis van anamnese en kliniek de localisatie van de laesie zeer waarschijnlijk wordt.

Subgroep 1 Skeletspiermyoclonieën gecombineerd met palatummyoclonieën en pathologisch-anatomische gegevens

M 65 met pseudobulbair paresen rechts meer dan links, cerebellaire afwijkingen, rigiditeit, vasculaire aetiologie. In palatum, gelaat, vingers, onderarm en voet links, werden ritmische myoclonieën met frequentie 15/min gezien. De substantia nigra en formatio reticularis waren normaal. Er was een degeneratie van de pyramidebanen in de pons, een hypertrofie van de oliva inferior rechts en een indentatus laesie links (van Bogaert en Bertrand 1930).

V 48 met pseudobulbair paresen links meer dan rechts, cerebellaire afwijkingen, vasculaire aetiologie. Er waren ritmische synchrone myoclonieën met frequentie van 130/min in het palatum, linker schouder en been, oogleden, lip, neusvleugels links meer als rechts, pharynx en diafragma. Er waren laesies in de pedes pedunculi, brachium conjunctivum rechts, n. ruber links, decussatio Wernekink en centrale tegmentumbaan rechts, terwijl er tenslotte een olfhyphertrofie rechts bestond (Guillain en Thurel, 1932, Guillain, Thurel en Bertrand 1933).

M 62 met een hemiparese en hemicerebellair beeld rechts op waar-

schijnlijk vasculaire basis. Er worden ritmische synchrone myoclonieën gezien van palatum, tong, oogbollen, diafragma en rechter voet. Bij obductie werden bdz. een dentatuslaesie en bdz. een olivahypertrofie gevonden (de Savitch 1936).

V. 40. Na heroperatie en bestraling voor een brughoektumor rechts, ontwikkelde zij een tetraparese rechts meer als links en een cerebellair beeld. Er werden ritmische myoclonieën met een frequentie van 100/min gezien in palatum, pharynx, de larynx links meer dan rechts (rechts was er een ernstige parese) en in de rechter arm. Bij obductie waren er laesies van de n. dentatus rechts terwijl een olijfhypertrofie links gevonden werd. (de Savitch en Ley 1937).

M. 72 met het syndroom van Foville, een cerebellair syndroom en stoornissen in de sensibiliteit waarbij een ependymoom in de 4e ventrikel rechts gevonden werd. Er waren ritmische synchrone myoclonieën van palatum, pharynx, oogbollen, linker arm en linker been. Bij obductie werd een laesie in de centrale tegmentumbaan rechts en een olijfhypertrofie rechts gevonden. (de la Perrelle-Aujard 1955).

V. 60 met een ophthalmoplegie en een toenemende ataxie van de benen, waarvoor geen oorzaak gevonden werd. Zij had ritmische myoclonieën van 120-180/min in palatum, gelaat en rechter arm terwijl bij obductie bdz. een dentatuslaesie en bdz. een olijfhypertrofie gevonden werd. (Kartin, Zupecv en Tavcar 1974).

Subgroep 2. Skeletspiermyoclonieën zonder palatummyoclonieën met pathologisch-anatomische gegevens.

V. 42. Er ontstaan 15 dagen na het optreden van een hemicerebellair beeld rechts met ptosis links en parese van de musculus rectus internus links, ritmische synchrone myoclonieën met een frequentie van 100/min. in rechter mondhoek en rechter onderarm. De myoclonieën blijven bestaan tot het overlijden 2 jaar later. Bij obductie worden laesies gevonden in brachium conjunctivum rechts, de kruising van Wernick links, terwijl er bovendien een olijfhypertrofie links gevonden werd. (van Bogaert en Bertrand 1932).

V. 57. Pseudobulbair tetraparese, gangataxie, vasculaire aetiologie. Zij had dysritmische myoclonieën van 60-96/min in rechter arm en rechter onderbeen. Bij obductie waren er geringe afwijkingen van de n. dentatus rechts terwijl de olijven links en rechts gelijk waren. Een beginnende olijfhypertrofie lijkt niet uitgesloten. (zie ook hoofdstuk VII) (Guillain en medewerkers 1934).

V. 31 met sinds 10 jaar een postencephalitische Parkinsonisme onderging een cerebellaire ingreep gericht op de linker n. dentatus om verbetering van de rigiditeit te bereiken. De dag erna traden ritmische,

synchrone, in de slaap blijvende myoclonieën met een frequentie van 160/min op in het linker been. Zij overleed na een week. Bij obductie werd een oude laesie in de centrale tegmentumbaan rechts gevonden, naast de verse laesie van de nucleus dentatus links. Er was een olijfhypertrofie rechts. (Delmas-Marsalet en van Bogaert 1935).

V. 74 kreeg 15 dagen na het acuut ontstaan van een hemiparese links, die redelijk herstelde en een hemicerebellair syndroom links, ritmische synchrone in de slaap verdwijnende myoclonieën met een frequentie van 120/min, in linker schouder- en linker onderbeenspieren. Ongeveer 15 maanden later kwamen er nog synchrone abductiebewegingen van linker hand en pink bij, terwijl na ongeveer 3 jaar de myoclonieën van de schouder verdwenen, doch de overige voortgingen. Na 4 jaar overleed zij. Bij obductie werd een laesie van de n. dentatus links en een olijfhypertrofie rechts gevonden. (Garcin en medewerkers 1963).

V. 52 met een gemetastaseerd mammacarcinoom, onderging een operatie voor een metastase in de linker cerebellumhemisfeer. Er ontstonden een week na de operatie myoclonieën in linker arm en linker been. De week erna breidden zij uit naar hand-, onderarm- en bekkenspieren. Nog later traden ook myoclonieën op in het rechter been. De myoclonieën zijn in de slaap afwezig. Bij overlijden enkele maanden later worden laesies van de n. dentatus links veel meer als rechts en een olijfhypertrofie rechts veel meer als links gevonden. De centrale tegmentumbaan vertoonde bdz. tekenen van een geringe demyelinisatie. (Messimy en medewerkers 1963).

V. 76 kreeg een hemiparese en hypertonie rechts, 20 dagen later gevolgd door een hemiparese links met cerebellair syndroom links en het optreden van ritmische, in de slaap verdwijnende myoclonieën in linker arm en been met een frequentie van 110-130/min. Ruim twee weken later overleed zij en bij obductie werd een laesie van de nucleus dentatus links en olijfhypertrofie rechts gevonden. Electromyografisch worden groepsgewijze unit-ontladingen gevonden met toenemend amplitudo bij willekeurige bewegingen, houding en intentie tot beweging. (Vuia en medewerkers 1969).

Subgroep 3. Skeletspiermyoclonieën met palatummyoclonieën zonder pathologisch-anatomische gegevens.

M. 55 had een staminfarct met een hemiparese links en cerebellair syndroom links meer uitgesproken als rechts. Er waren rytmische synchrone in de slaap blijvende myoclonieën met een frequentie van 125/min in palatum pharynx, larynx, linker gelaat en arm. (Herrmann en medewerkers 1957, 1967).

M. 58, die een jaar na een operatie voor een epidermoidtumor, geloca-

liseerd in de rechter brughoek, waarna een parese links ontstond met een ataxie en een cerebellair syndroom rechts, ritmische myoclonieën in palatum, larynx en rechter arm ging vertonen. (Herrmann en medewerkers 1957, 1967)

M. 56 die 1 jaar na operatie voor een cerebellair hemangioblastoom in de „midline” gelegen, waarna een gang- en rompataxie en een cerebellair syndroom links meer als rechts en een hemiparese links ontstond, ritmische synchrone myoclonieën met een frequentie van 120-180/min. in het palatum, de kaken, romp, nek en proximale extremiteiten links meer als rechts ging vertonen (Herrmann en medewerkers 1957, 1967).

M. 39, die enkele weken tot maanden na een operatie voor een hemangioblastoom gelocaliseerd in de rechter vermis cerebelli, waardoor een ataxie en dysarthrie en een rechtszijdig cerebellair syndroom waren ontstaan, ritmische myoclonieën ging vertonen in rechter pharynx, rechter m. sternocleidomastoideus en rechter arm. (Herrmann en medewerkers 1957, 1967)

M. 49 met een vasculaire laesie van de stam met een parese en sensibiliteitsstoornissen links en een gangataxie, die ritmische synchrone myoclonieën van palatum, pharynx, linker ooglid en linker arm vertoonde naast een rotatoire nystagmus links meer uitgesproken als rechts (Herrmann en medewerkers)

V. 76 met een hemiparese en hemicerebellair syndroom links op waarschijnlijk vasculaire basis met ritmische synchrone myoclonieën van 180/min in palatum, linker pharynx en linker arm (Lheimitte en Sigwald 1941)

Subgroep 4. Skeletspiermyoclonieën zonder palatummyoclonieën en zonder pathologisch-anatomische gegevens

M. 48 met een stamtumor en een hemicerebellair en pyramidaal beeld links had ritmische myoclonieën met een frequentie van 120-140/min in linker arm, linker mondhoek en lage rugmusculatuur links (André-Thomas en Cochez 1933)

V. 54 met een arachnoidale bloeding had een hemiparese links en een cerebellair syndroom rechts met ritmische myoclonieën van 120-180/min in rechter onderarm en hand (Messimy en medewerkers 1963)

M. 32. Na meerdere arachnoidale bloedingen, werd hij geopereerd voor een arterioveneuze anomalie links in het cerebellum tegen de mediaanlijn. Er ontstond een cerebellair syndroom links met een parese. Er waren ritmische myoclonieën met een frequentie van 180/min in linker hand en been (Messimy en medewerkers 1963)

V. 26 met ritmische myoclonieën met een frequentie van 240-300/min

in m. sternocleidomastoideus, m. trapezius, m. biceps, m. triceps, m. deltoideus rechts. Er was een acusticusneurinoom rechts, tevens aanleiding gevend tot een spastische hemiparese rechts en cerebellair syndroom. Na de operatie werd een spino-faciale anastomose aangelegd. De myoclonieën werden toen ook gezien in de gelaatsmusculatuur rechts. (Avanzini en medewerkers 1968),

D. Discussie:

Opvallend is wel dat in vrijwel alle gevallen melding gemaakt wordt van een centrale parese aan de zijde waar de myoclonieën optreden, iets wat bij de palatummyoclonieën ook bijzonder frequent gezien wordt. In alle gevallen waarin laesies bekend zijn worden de reeds lang bekende afwijkingen gevonden van een meer of minder uitgesproken contralaterale olivahypertrofie, vaak slechts microscopisch zichtbaar en hetzij een laesie van de contralaterale centrale tegmentumbaan of de homolaterale n. dentatus. Een steeds weer genoemde uitzondering is het geval van Guillain en medewerkers (1934) waar weliswaar een laesie van de n. dentatus rechts werd gevonden doch geen typische olivahypertrofie. De schrijvers vermeldde echter uitdrukkelijk dat de microglia wel was toegenomen, doch dat er geen verschil was tussen links en rechts terwijl zij de afwijkingen links verwachtten: een beginnende dubbelzijdige olivahypertrofie kan zeker gezien het symmetrische beeld zeer goed gemist zijn met de destijds gebruikte kleurtechnieken (Nissl en myelinekleuring volgens Loyez). „Nous avons examiné attentivement les olives bulbaires sans pouvoir révéler la moindre différence de structure d'un côté à l'autre”.

In vele publicaties worden tenslotte een viertal gevallen (Döring, 1938; Van Bogaert, 1947; Bojinov en Lolova, 1968 en Rondot, 1968) genoemd met skeletspiermyoclonieën zonder olijafwijkingen. Zoals we eerder in het hoofdstuk over palatummyoclonieën en ook in het hoofdstuk over spinale myoclonieën zullen schrijven betreft het in alle vier gevallen, aandoeningen van motorische voorhoorncellen of een craniaal analogon ervan, zodat deze myoclonieën geduid moeten worden als spinaal en in geen direct verband staan met de driehoek van Guillain en Mollaret.

Uitdrukkelijk kan dus gesteld worden dat in alle pathologisch-anatomisch geverifieerde gevallen van palatum en/of skeletspiermyoclonieën olijafwijkingen werden gevonden doch tevens moet er uitdrukkelijk op gewezen worden dat met olijafwijkingen niet aan alle voorwaarden voor het ontstaan van deze speciale soort myoclonieën voldaan is. Bovendien zijn er vele gevallen van typische olivahypertrofie bekend, zonder dat er ooit myoclonieën waargenomen zijn. Of in deze gevallen

te weinig tijd verlopen is na het accident of eventueel na het ontstaan van de hypertrofie om myoclonieën te doen ontstaan is niet houdbaar. Er mag ook getwijfeld worden aan de vaak naar voren gebrachte latentietijden tussen het ontstaan van de olijf afwijkingen en het begin van de myoclonieën en de tijden die genoemd worden tussen het ontstaan van de laesie en het zichtbaar worden van hypertrofie. Het begin van de oorzakelijke laesie is vrijwel nooit precies vast te stellen, zelfs niet bij operaties en ongevallen, omdat littekens zich vaak in weken tot maanden ontwikkelen en dan eerst secundair die gebieden aantasten welke van belang geacht worden voor de pathofysiologie van de myoclonieën. Een en ander wordt nog gecompliceerd door het geleidelijk ontstaan van vasculaire insufficiëntie. We verwerpen dus de stelling van Delmas, Marselet en Van Bogaert (1935) die stellen dat olivahypertrofie binnen 7 dagen kan ontstaan op basis van de verlopen tijd tussen een stereotactische ingreep op de n. dentatus en de obductie. Zij vermeldden in hun artikel ook uitdrukkelijk dat er oude laesies werden gevonden in het gebied van de centrale tegmentumbaan rechts. Dat de acute totale vernietiging van de n. dentatus het reeds gestoorde systeem van linker n. dentatus, centrale tegmentumbaan rechts en de rechter olif nog meer uit balans kan brengen lijkt ons zonder meer duidelijk. Het zeer snel postoperatief ontstaan van de myoclonieën in hun geval kan dit nog ondersteunen. Ook in ons eerste geval zijn we van mening dat er reeds langere tijd afwijkingen bestonden, suggestief voor myoclonieën op komst. De bevindingen bij onze patient voor het ongeval zijn vrijwel identiek met het geval van Guillain, Bertrand, Lereboullet (1934) echter nog zonder myoclonieën. De plotselinge bloeding in het linker thalamus-gebied inclusief de nucleus ventralis lateralis heeft op het dentatorubro-olivair systeem een sterk disinhiberende invloed en prompt ontstaan dan ook de myoclonieën. Het belang van de thalamus blijkt ook uit de studie van Rondot en medewerkers (1965) die met diepte-electroden in de thalamus in de nucleus ventralis lateralis links activiteit vonden qua frequentie in overeenstemming met de myoclonieën van palatum en rechter arm, weliswaar zonder dat er een vast temporeel verband bestond. Rondot en medewerkers stellen uitdrukkelijk dat het een geheel ander beeld was dan bij de ook door hen onderzochte Parkinsonpatienten. Wij stellen dat deze bevindingen niet pleiten voor een supratentoriële localisatie van de oorzakelijke laesie in het geval van skeletspiermyoclonieën. Nimmer is een thalamuslaesie gevonden als enige en directe oorzaak voor deze soort myoclonieën. Paillas en medewerkers (1966) gebruiken weliswaar de term skeletspiermyoclonieën voor onwillekeurige bewegingen van de

rechter arm bij een meisje met een subthalamisch gelegen glioma doch tonen een fraaie registratie van een typische tremor met alternerend aanspannen van a en antagonisten. Deze bewegingen blijken postoperatief ook verdwenen te zijn terwijl er een hemiparese ontstaat is, dit pleit meer voor een typische tremor en tegen myoclonieën.

Onze bevindingen bij de eerste patient wijzen op een olijf met beginnende dubbelzijdige afwijkingen in neuronen en afferente systemen (g.v. een transsynaptische degeneratie door laesies van de centrale tegmentumbaan bdz en een laesie van de n dentatus rechts). Ons materiaal was niet geschikt om de topografische verhoudingen aan te tonen zoals beschreven door Lapresle en Ben Hamida (1965, 1967 en 1970) en Ben Hamida en Lapresle (1969). De cellen blijken niet zozeer in hun vitale structuren als wel in hun functie gestoord te zijn. Blijkbaar zijn de afwijkingen nog te weinig uitgesproken om op zichzelf myoclonieën te doen ontstaan. Plotselinge verandering van de er op projecterende structuren links is blijkbaar voldoende om ritmische activiteit in de linker olijf te doen ontstaan met als gevolg myoclonieën rechts. Het veranderen van de supraspinale invloed op de alfa motorische voorhoorn cellen zou bovendien een rol kunnen spelen. Het acuut ontstaan van de centrale hemiparese rechts verhindert ook in ons geval het ontstaan van myoclonieën niet eerder is het tegendeel het geval. De EEG afwijkingen links kunnen zeer wel passen bij de diepe thalamushaard (vergelijk Rondot en merewerkers, 1965).

Uit de studie van Schenck (1965) en het ook reeds in hoofdstuk V genoemde fraaie dierexperimentele werk van de Montigny en Lamarre (1973) die ritmische activiteit van de olijf induceerden met harmaline is een verdere theoretisch constructie mogelijk, waarbij de partieel gedeafferentieerde olijf ritmische activiteit vertoont en deze via de n fastigi en n gigantocellularis overbrengt op de motoneuronen.

Faseverschuivingen worden door de multisynaptische verbindingen voldoende verklaard. De tonus heeft geen invloed op de frequentie doch wel op de amplituden door de directe werking op de motoneuronen zelf. De olijfcellen kunnen deze activiteit lange tijd volhouden maar blijkens langer gevolgde gevallen kunnen deze myoclonieën op de ene plaats ophouden terwijl ze op andere beginnen (Garcin en medewerkers, 1963). Blijkbaar gaat het om een proces. Deze theorie eist een grotendeels intact zijn van de formatio reticularis. Mogelijk dat hier ook de verklaring ligt voor het betrekkelijk frequent voorkomen van olijfhypertrofie en het zeldzaam zijn van de myoclonieën. We zijn van mening dat bij voldoende uitgesproken transsynaptische degeneratie van de olijf er myoclonieën kunnen ontstaan, dat er

geleidelijk dan tevens eveneens als uiting van gestoorde functie een hypertrofie kan ontstaan, die op zichzelf niet de oorzaak is van de myoclonieën. De driehoek van Guillain-Mollaret kan nog in wankel evenwicht blijven bij weinig uitgesproken afwijkingen. Bijkomende laesies van de hogere structuren kunnen de klinisch zichtbare verschijnselen op gang brengen.

Ons geval 1 kan ondergebracht worden in subgroep 2, mogelijk gezien het optreden van oogbolmyoclonieën, in subgroep 1. Het 2e en 3e geval kunnen in subgroep 4 ondergebracht worden. Weliswaar beschikken we voor deze laatste twee gevallen niet over pathologisch-anatomische gegevens, doch klinisch en electromyografisch onderzoek maken een localisatie van de laesie in de hersenstam wel zeker. Qua frequentie, localisatie en aard van myoclonieën zijn ze zonder meer passend bij de skeletspiermyoclonieën. Zoals vrijwel in alle beschreven gevallen traden ook hier de myoclonieën weer op in de paretische lichaamszijde en was de amplitudo sterk afhankelijk van de tonus en de voorspanning, waarmee het duidelijker worden van de myoclonieën tijdens willekeurige bewegingen en intenties tot bewegen verklaard is.

SPINALE MYOCLONIEËN

A. Spinale myoclonieën.

Inleiding.

Myoclonieën zijn snelle, kortdurende, abrupte, onwillekeurige contracties van een dwarsgestreepte spier, een gedeelte van een dwarsgestreepte spier of van een groep dwarsgestreepte spieren. Deze contracties kunnen al of niet resulteren in een zichtbare beweging over een gewricht. Men spreekt dan resp. van complexe myoclonieën en elementaire myoclonieën. (Bonduelle, 1968, Gastaut, 1968). Ze kunnen ritmisch of irregulier, spontaan of geprovoceerd synchroon of asynchroon, permanent of intermitterend optreden. Hieruit blijkt dat de term myoclonie gebruikt wordt voor een zeer heterogene groep van verschijnselen. Naar de uitgebreidheid van de contractie bestaat er een geleidelijke overgang van de elementaire myoclonie naar de fasciculatie (Bonduelle, 1968). Klinisch is het vaak moeilijk te differentiëren tussen een primaire myopathie en een benigne spinale spieratrofie. Waar fasciculaties ontbreken kan het waarnemen van myoclonieën en/of minipolymyoclonus (Spiro, 1970) de weg wijzen naar de juiste diagnose. Myoclonieën worden onderscheiden in corticospinale (pyramidale), extrapyramidale en spinale vormen (Halliday, 1967). De gegevens in de literatuur over spinale myoclonieën zijn zeldzaam.

In 1972 zagen wij onderstaande drie patiënten met een benigne spinale spieratrofie met als bijzonderheid het optreden van spinale myoclonieën.

Dit hoofdstuk bestaat uit twee herpublicaties van reeds eerder gepubliceerde artikelen. De publicatie nu is tot stand gekomen na toestemming van redactie en uitgever van het tijdschrift. Het eerste gedeelte verscheen onder de titel 'Spinal Myoclonus' door C W G M Frenken, J J Korten, F J M Gabreëls en E M G Joosten in Clinical Neurology and Neurosurgery, 1974, 77,44. Het tweede gedeelte is onder de titel „Myoclonic disorders of spinal origin” door C W G M Frenken, S L H Notermans, J J Korten, M W I M Horstnik gepubliceerd in Clinical Neurology and Neurosurgery, 1976, 79,107. In het eerste gedeelte van dit hoofdstuk zijn de patiënten 4, 5, 6 en 7 toegevoegd aan het oorspronkelijke artikel. Door deze herpublicatie was niet te voorkomen dat hier en daar dubbelures ontstaan zijn.

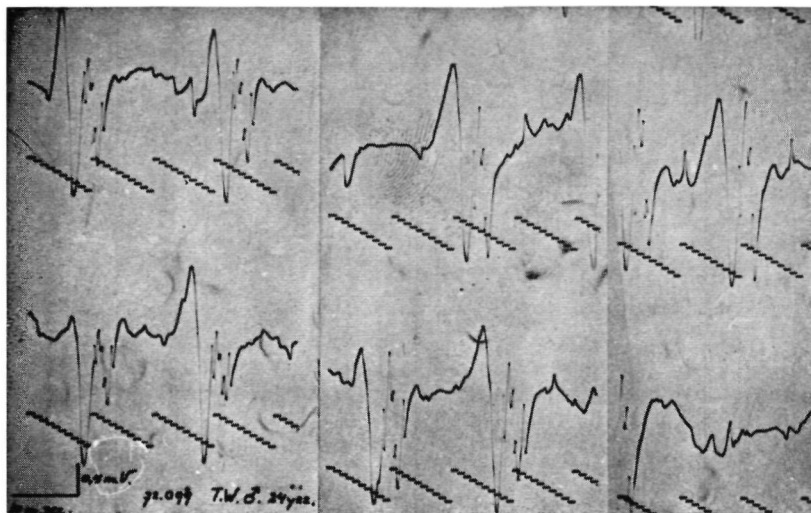


Fig. IX-1

Dysritmische spinale myoclonieën, afgeleid met een naaldelectrode uit de m. rectus brachii bij patient 1 met spinale spieratrofie. Schaal: 500 uV en 10 msec.

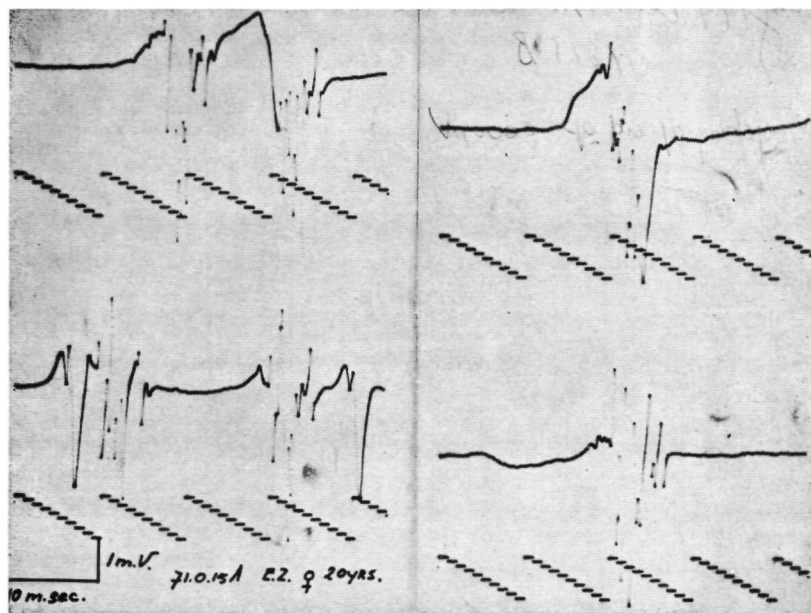


Fig. IX-2

Dysritmische spinale myoclonieën, afgeleid met een naaldelectrode uit de m. rectus abdominis bij patiente 2 met spinale spieratrofie. De vorm is vrijwel identiek aan die van figuur IX-1. Schaal: 1000 uV en 10 msec.

Patient 1 Vanaf het derde jaar heeft zich bij een nu 24-jarige man zeer geleidelijk een progressief krachtsverlies in de proximale spieren van de extremiteiten en gordels ontwikkeld, aan de benen meer uitgesproken dan aan de armen, er is aldaar ook atrofie opgetreden. Hij heeft een extreem waggelende gang en kan uit liggende houding niet overeind komen. Hij klimt aan zichzelf omhoog, er bestaat hypotonie. De peesreflexen zijn negatief, de cutane reflexen zijn positief en de voetzoolreflexen verlopen volgens Strumpell. De functie van de hersenzenuwen, coördinatie en sensibiliteit is normaal. In de musculus biceps brachii en musculus pronator treden bilateraal, abrupte kortdurende, dysritmische, asynchrone contracties op. Ze zijn grof van karakter en veroorzaken vaak een bewegingseffect (Fig IX-1). Daarnaast bestond er een irregulaire tremor-achtige beweging van de vingers bij uitgestrekte armen. In de schoudermusculatuur werden sporadisch fasciculaties waargenomen. De motorische voortgeleidingssnelheden over de nervus ulnaris, nervus peroneus en nervus tibialis waren normaal. Electromyografisch onderzoek van de musculus tibialis anterior, de musculus quadriceps, de musculus gastrocnemicus en musculus biceps brachii en muscoli interossei toonde in rust geen spontane activiteit en geen fibrillaties. Bij geringe inspanning werden bi- en trifasische units van 5-15 msec gezien met een polyfasie tot 15% en met voltages tot 1 a 2 mV. Bij maximaal aanspannen was er een arm tot gemengd interferentiepatroon tot 5 mV zichtbaar. Deze gegevens zijn indicatief voor een aandoening van alpha-motorische voorhoorncellen. Het EEG was normaal. Uitgebreid liquor-onderzoek toonde geen afwijkingen. Het serum toonde slechts een geringe verhoging van CPK.

Patient 2 Bij een 19 jaar oude vrouw ontwikkelde zich vanaf het elfde jaar geleidelijk progressief krachtsverlies en atrofie van de proximale gelocaliseerde spieren van de extremiteiten, in het bijzonder van heupen en bovenbenen. Ze kan zich uit liggende houding ter nauwernood oprichten en ze heeft een waggelend looppatroon. De kniepeesreflexen zijn afwezig. In rust vertoont de buikwandmusculatuur onwillekeurige, abrupte, kortdurende contracties, aanleiding gevend tot schoksgewijze verplaatsing van de navel. Deze contracties worden ook gezien in de lange rugspieren en in mindere mate in de schouder- en bovenbeenspieren. Ze zijn irregulair, asynchroon en asymmetrisch. Soms voeren ook deze contracties tot een beweging over het gewricht. Ook deze patiënte toonde irregulaire tremorachtige bewegingen van de vingers bij het uitstrekken van de armen. De motorische voortgeleidingssnelheden in de nervus peroneus, nervus tibialis, nervus ulnaris en nervus medianus waren normaal. Electro-

myografisch onderzoek van musculus quadriceps, musculus erector trunci, musculus gluteus, musculus deltoideus, musculus biceps en musculi interossei, toonde in rust geen fibrillaties, wel werden sporadisch fasciculaties gezien. Een jaar later werden fibrillaties waargenomen in de musculus gastrocnemius en de musculi interossei. Bij geringe inspanning werden bi- en trifasische potentialen van 5-15 msec en tot 2mV waargenomen. Daarnaast werden vrij veel polyfasische potentialen van 15-25 msec en tot 15 mV gezien. Bij maximale aanspanning werd een arm tot matig gemengd interferentiepatroon tot 15 mV gezien. De genoemde contracties in de musculus rectus abdominis blijken te correleren met groepsgewijze potentialen van 8-15 msec en tot 6 mV. (Fig. IX-2). Het EEG was normaal. De liquor vertoonde geen afwijkingen. In het serum was CPK licht verhoogd. Patiënt 3: Op zuigelingenleeftijd bestond er reeds bij deze nu 8-jarige jongen proximale spierzwakte en atrofie. Lopen is nooit mogelijk geweest, zitten is met steun mogelijk. Hij kan niet overeind komen uit zittende houding. In de musculus pectoralis, de musculus deltoideus en de buikspieren vallen in rust dysritmische, vrij grove, grote delen van de spieren innemende, asymmetrische en asynchrone contracties op. De motorische voortgeleidingssnelheden over de nervus peroneus en nervus tibialis zijn binnen de norm. Electromyografisch onderzoek van de musculus quadriceps en musculus tibialis anterior toonde in rust geen spontane activiteit en geen fibrillaties. Bij geringe inspanning werden bi- en trifasische potentialen van 8-12 msec en 1½-2 mV gezien. Bij maximale aanspanning werd een arm tot gemengd patroon gezien in de m. tibialis anterior, terwijl in de m. quadriceps een geïsoleerd patroon tot 2 mV waargenomen werd. Deze bevindingen zijn wel in overeenstemming met een aandoening van de alphamotorische voorhoorn cellen. Het serum vertoonde een lichte verhoging voor CPK.

In alle drie de gevallen is een spierbiopsie verricht. De pathologisch-anatomische conclusie op grond van lichtmicroscopisch, histochemisch en elektronenmicroscopisch onderzoek bevestigde in elk van de drie gevallen de klinische en electromyografische diagnose: spieratrofie van neurogeen karakter.

In 1975 onderzochten wij (J. H. van Luijk en C. W. G. M. Frenken) de patiënten 4, 5 en 6. Het betreft hier kinderen uit één gezin. Het oudste kind is gezond.

Patiënt 4: Deze jongen van nu 15 jaar, ontwikkelde zich tot de leeftijd van 1½ jaar normaal. Hij ging toen slechter lopen. Op grond van een spierbiopsie werd toen tot een spinale spieratrofie van waarschijnlijk het type Werdnig-Hoffmann geconcludeerd. Bij onderzoek

nu zagen wij een opgewekte jongeman in een rolstoel. Hij heeft een asthene habitus en er is een platte thorax en ingezonken sternum. Er is een licht facies myopathica. Er is een vrij sterke atrofie van de tong, met levendige fibrillaties. Slikken en spreken is nog goed mogelijk. De musculatuur van romp en extremiteiten is duidelijk atrofisch, proximaal meer dan distaal, terwijl ook de paresen proximaal meer zijn uitgesproken dan distaal. Er zijn geen sensibiliteitsstoornissen. Er is een duidelijke hypotonie. Er is een areflexie. Herhaaldelijk vallen asymmetrische, asynchrone dysritmische schokken op, complex van aard en vooral distaal optredend.

Patiënt 5: Deze nu 8-jarige jongen, een broer van patiënt 4, is qua anamnese wel te vergelijken met zijn broer. Ook de bevindingen bij onderzoek zijn vrijwel identiek, doch nog iets minder uitgesproken.

Patiënt 6: Deze 7-jarige jongen is de jongste broer van patiënten 4 en 5. De ontwikkeling was aanvankelijk normaal. Doch met de leeftijd van 2 jaar ging het looppatroon achteruit. Bij onderzoek wordt een nog weinig uitgesproken proximale spierzwakte met minimale atrofie gezien. Lopen is nog mogelijk, ook op de tenen en de hakken. Uit liggende houding kan hij moeilijk overeind komen, doch het lukt nog wel. Hij heeft de neiging aan zichzelf omhoog te klimmen. Er is een licht versterkte lendenlordose, de pees- en periostreflexen zijn met uitzondering van de bicepsreflexen, afwezig. Er zijn geen pathologische reflexen. De sensibeleiteit toont geen afwijkingen.

Coördinatie is normaal. Aan de hersenzenuwen worden geen afwijkingen waargenomen. Aan de handen en de voeten valt een minipolymyoclonus op; sporadisch worden vooral in de proximale spieren, elementaire tot licht complexe, dysritmische, asynchrone, asymmetrische myoclonieën waargenomen.

De diagnose bij al deze drie kinderen moet wel luiden: spinale spieratrofie waarschijnlijk van het type Kugelberg-Welander, hoewel de afwijkingen bij de twee oudste het meest uitgesproken zijn. Het syndroom van Werdnig-Hoffmann is onwaarschijnlijk. De CPK-waarden zijn nauwelijks verhoogd. Opvallend is wederom het optreden van elementaire en complexe myoclonieën naast een minipolymyoclonus.

Patiënt 7: In 1976 zagen wij voor het eerst deze nu 62-jarige man, wiens ziektegeschiedenis een 15-tal jaren eerder begint met het ontstaan van een dubbelzijdige zwakte van de dorsaalextensores van de voeten; rechts meer dan links. Zeer geleidelijk is in de onderbenen ook enige atrofie opgetreden terwijl in de loop der jaren ook een proximale spierzwakte en atrofie van de bovenste extremiteit is ontstaan. Zeer geleidelijk tenslotte zijn er lichte spreek- en slik-

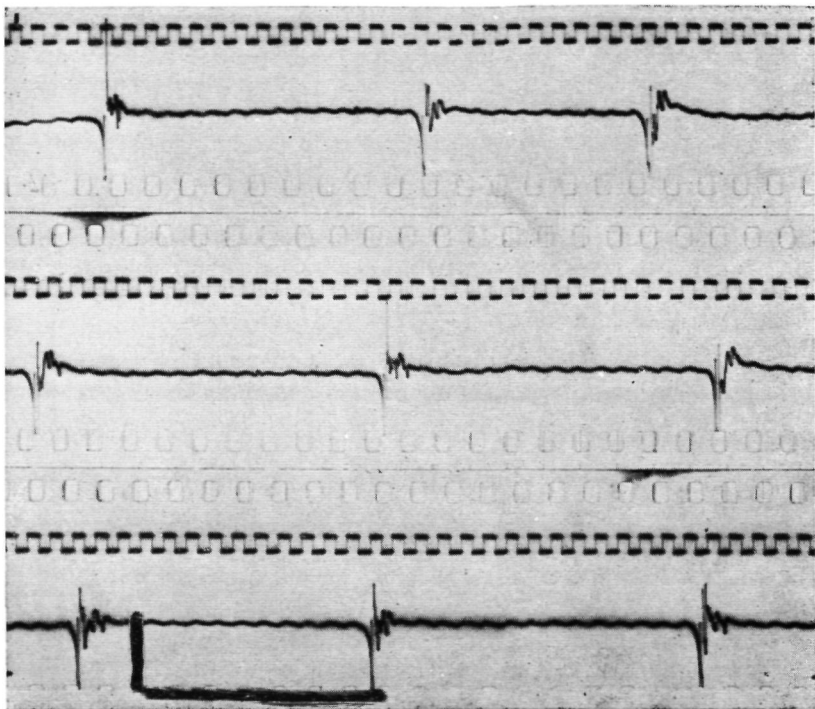


Fig. IX-3

Dysritmische spinale myoclonieën, afgeleid met een naaldelectrode uit de m. deltoideus bij patient 7 met een facio-scapulo-peroneale atrofie van neurogeen karakter. Deze spier toonde in rust geen denervatiepotentialen of fibrillaties en toonde bij lichte en maximale aanspanning een normaal beeld. De vorm van de ontladingen is wederom vrijwel identiek aan die van de figuren IX-1 en IX-2. Schaal: 200 uV en 100 msec.

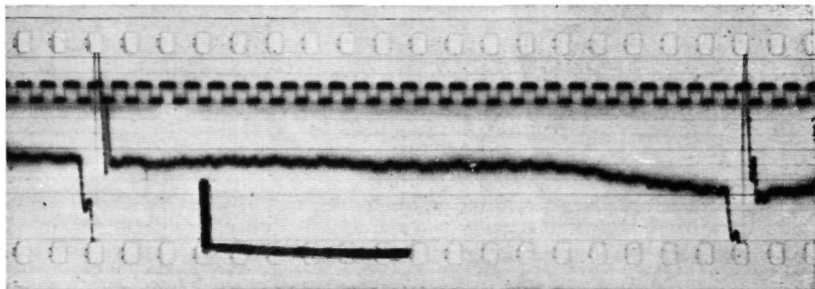


Fig. IX-4

Idem figuur IX-3, doch nu in de m. rectus femoris en 5 jaar later. De verdere electromyografische bevindingen in deze spier waren volkomen normaal. Schaal: 200 uV en 100 msec.

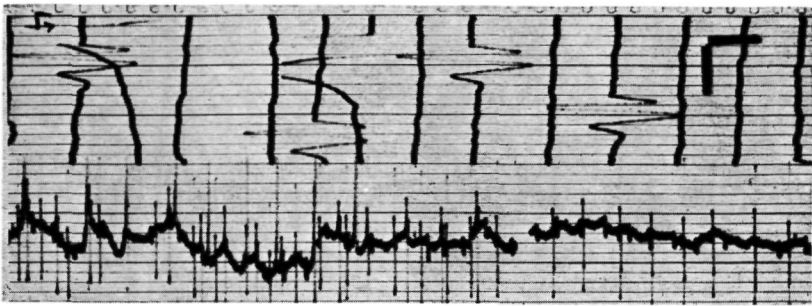


Fig. IX-5

Idem figuur IX-3, doch nu in de m.triceps brachii en 13 jaar later. Bij verder electromyografisch onderzoek worden bij licht aanspannen veel polyfasische potentialen gevonden terwijl er bij maximaal aanspannen een matig gemengd interferentiepatroon gezien wordt met vrij hoge voltages.

Schaal: 200 uV en 10 msec. (boven) en 200 uV en 200 msec. (beneden).

stoornissen opgetreden. Bij de diverse onderzoeken in de loop der jaren wordt steeds melding gemaakt van het optreden van onwillekeurige spierschokken, aanvankelijk vooral in de onderbenen, later echter meer uitgesproken in de proximale spieren van armen en benen. Aanvankelijk waren alleen de achillespeesreflexen afwezig; evidente afwijkingen wat betreft de sensibiliteit zijn er nimmer geweest. Tijdens een electromyografisch onderzoek in 1963 werden fibrillaties waargenomen in de m. tibialis anterior en de m. peroneus longus. In de musculus deltoideus werden in 1963 fraaie registraties van onwillekeurige bewegingen geregistreerd (Fig. IX-3). In 1968 werden bij electromyografisch onderzoek nergens meer tekenen van denervatie gevonden, terwijl alle onderzochte spieren een redelijke tot goede motor-unit activiteit vertoonden. Wederom werden fraaie registraties vastgelegd van de onwillekeurige schokken in m. tibialis anterior, m. rectus femoris (Fig. IX-4) en m. gastrocnemius.

Bij onderzoek in 1976 werd een vitale man gezien met een lichte status dysraphicus. Er was een enigszins nasale, dysarthrische spraak. Er is een duidelijk facies myopathica door het aangedaan zijn van de gelaatsmusculatuur. De masseterspieren zijn normaal. De tong is atrofisch en laat een motorisch onrust zien. De schoudergordels zijn duidelijk atrofisch en paretisch, de muscoli supra- en infraspinatus en subscapularis zijn vooral in het proces betrokken. De m. deltoideus is matig aangedaan. De musculus serratus anterior, muscoli trapezius en sterno-cleido-mastoideus zijn normaal. Aan de benen vallen vooral distale paresen op met een atrofie. De paretische spieren zijn hypotoon. De pees- en periostreflexen zijn afwezig. De voetzoolreflexen verlopen

volgens Strümpell. Er zijn geen stoornissen van het cerebellaire systeem. Lopen is nog goed mogelijk. De sensibiteit is perfect. Sporadisch en toenemend bij emoties worden veel elementaire en parcellaire myoclonieën gezien, asymmetrisch, asynchroon doch bilateraal optredend vooral in de proximale musculatuur. Bij aanvullend bloedchemisch onderzoek wordt een lichte verhoging van CPK gevonden. De liquor is qua samenstelling normaal. Bij electromyografisch onderzoek worden nergens positieve denervatiepotentialen of fibrillaties waargenomen, zelfs niet in de tong; wel worden in meerdere spieren sterk polyfasische potentialen gezien, terwijl de aanspanningspatronen variëren van matig tot redelijk gemengde interferenties. De afwijkingen zijn nog het meest uitgesproken in de proximale schouderspieren en in de distale been-spieren. De motorische voortgeleidingssnelheid over de n. tibialis is normaal, evenals over de nervus medianus. Over de nervus peroneus echter worden trage voortgeleidingssnelheden van 27 m/sec gemeten. De klinisch waarneembare myoclonieën gaan electromyografisch gepaard met bi-, tri- en soms polyfasische potentialen van maximaal 10 msec en met voltages tot 1 mV. (Fig. IX-5). Wederom vragen wij aandacht voor het optreden van myoclonieën bij een aandoening van de alphamotorische voorhoorncellen. Bij deze patiënt waar aanvankelijk door meerdere neurologen de diagnose gesteld werd op een beeld suspect voor een amyotrofische lateraalsclerose, moet nu de diagnose toch veel gunstiger luiden. O.i. kan gesteld worden dat het optreden van myoclonieën reeds jaren geleden een teken had kunnen zijn dat het ziekteproces vrij mild zou verlopen. Zeer waarschijnlijk is hier sprake van een facio-scapulo-peroneale atrofie van neurogeen karakter. Ook het spierbiopt wees op een neurogene aandoening.

Literatuur:

In de literatuur vindt men beschrijvingen van spinale myoclonieën bij zowel gelocaliseerde als meer diffuse myelumpathologie.

I. Wat betreft de gelocaliseerde myelumprocessen is er meestal sprake van a. traumata en b. tumoren.

Ad. a: een van de oudste mededelingen is afkomstig van Lhermitte (1919). Het betreft hier een man met continue ritmische contracties van de buikwand, aanleiding gevend tot een verplaatsing naar beneden van de navel. De frequentie is 32/min. Ze traden op 7 maanden na een trauma, aanleiding gevend tot een totale dwarslaesie op het myelumniveau Th. 6-7. De onwillekeurig contraherende spieren werden geïnnerveerd vanuit het craniale deel van het distale ruggemergs-gedeelte.

Patrikios (1938) beschrijft een 49-jarige man met ritmische rotatiebewegingen van de linker scapula (betrokken spieren C III - C IV) en daarmee niet synchrone flexie-extensiebewegingen met het karakter van een athetose van de vingers rechts (betrokken spieren C. VI - C. VII en C. VIII) beginnend 3 maanden na een kogelwond ter hoogte van de wervel C. IV rechts. De frequentie was 10/min. Er bleek een Brown-Sequard syndroom te bestaan met sensibiliteitsgrens op C. V. De rechter arm was hypertoon, paretisch en atrofisch, er was hyperreflexie.

Ad. b Myoclonieën bij myelumtumoren werden genoemd door Penfield en Jasper (1954) Het betrof hier een thoracaal glioma. De ritmische myoclonieën in de buikspieren hadden een frequentie van 1-2/min

Ook Sikes (1959) vermeldt myoclonieën bij een myelum tumor.

Garcin en medewerkers (1968) namen ritmische, elementaire, vrijwel synchrone, dag en nacht optredende myoclonieën met een frequentie van 43/min waar in de rechter musculus biceps, musculus deltoideus, musculus supinator longus (C. V - C. VI) musculus triceps (C VII) en het diafragma (C IV)) bij een vrouw van 63 jaar met een Brown-Sequard syndroom t.g.v. een intramedullair, rechts anterolateraal gelegen astrocytoma t.h.v. de wervel C III - C IV. Er was een inversie van de bicepsreflex rechts, de andere peesreflexen waren levendig. De rechter schouder- en bovenarmspieren waren atrofisch en paretisch. Electromyografisch werden groepsgewijze motor-unit potentialen geregistreerd met amplitudo's van 50 tot 200 mV. Binnen een groep werden piekfrequenties gezien tot 100/sec Bij de operatie werden twee achterwortels doorgesneden. Postoperatief waren de myoclonieën irregulair en asynchroon De bicepsreflex was nu afwezig. Passief verkorten van de musculus biceps en musculus deltoideus had een faciliterend effect wat betreft het aantal potentialen en de duur van de groepsontlading Willekeurig buigen van de linker arm deed de amplitudo van de myocloniegroepen toenemen

Castaigne en medewerkers (1969) berichtten over een 44-jarige man die drie jaar na marsupialisatie van een intramedullair gelegen cyste t.h.v. de wervel C. IV, spontane, permanente, ritmische, elementaire en soms complexe myoclonieën ging vertonen in de rechter musculus biceps met een frequentie van 600/min In de musculus deltoideus werden sporadisch fasciculaties gezien. De bicepsreflex was afwezig terwijl de andere peesreflexen hyperactief waren De voetzoolreflexen verliepen volgens Strumpell. Evenals bij de patient van Garcin waren de myoclonieën bijzonder weinig gevoelig voor uitwendige prikkels. Passief strekken van de musculus biceps echter deed ze kortdurend

verdwijnen Bij electromyografisch onderzoek werden in musculus biceps en musculus triceps nagenoeg ritmische bi- en trifasische potentialen gezien te gevarieerd om te corresponderen met een motor unit Er was absolute en constante synchroniciteit. Intervallen varieerden tussen 50 en 300 msec

Eadie (1969) beschreef continue, ritmische, dag en nacht optredende complexe myoclonieën met een frequentie van 60/min in de linker musculus quadriceps bij een vrouw van 77 jaar, bij wie een intraspinale gelegen neurofibroma t h v de wervel Th XII waarschijnlijk werd geacht. Electromyografisch werd een normaal interferentiepatroon geregistreerd De myoclonieën bleken te correleren met groepsgewijze ontladingen van motorunits met een duur van 250 msec en een voltage van 1 mV

Onwillekeurige ritmische bewegingen in de atrofische schouderspieren links bij een kind met een ependymoma van het cervicale myelum werden door Robertson (1969) beschreven

II. Degeneratieve ziektes en diffuse infectieuze aandoeningen

Ofschoon het natuurlijk moeilijk uit te maken is of myoclonieën bij een encephalomyelitis van spinale oorsprong zijn, moet dat toch waarschijnlijk geacht worden in de gevallen beschreven door Sicard (1920) en Loiseau (1939), waar myoclonieën optreden in gebieden met een duidelijke perifere neurogene laesie

Heftige, irregulaire, pijnlijke myoclonieën met een frequentie van minder dan 1 tot 20/min traden op bij subacute myoclonische spinale neuronitis Ze waren gelocaliseerd in buik en benen (Campbell en Garland, 1956)

Castaigne en medewerkers (1969) beschreven een identiek geval Ook bij de hyperkinetische poliomyelitis vorm van de encephalitis lethargica werden door Von Economo (1931) myoclonieën beschreven Het hyperkinetische stadium wordt niet zelden gevolgd door een perifere paralyse waardoor gesuggereerd wordt dat de pathofysiologie van beide in het voorhoornareaal gezocht moet worden

Lorentz en McLloyd (1969) nemen spontane ritmische,- synchrone, complexe myoclonieën waar, proximaal in de extremiteiten met een frequentie van 40-60/min, 38 dagen na een pokken-vaccinatie beginnend en 9 weken intermitterend aanhoudend bij een vrouw van 43 jaar met helder bewustzijn en normaal EEG Vier dagen na de vaccinatie ontwikkelde zich een slappe tetraparese met areflexie en ernstige stoornissen van de sensibiliteit De myoclonieën traden op enkele dagen nadat weer willekeurige bewegingen mogelijk waren De diagnose werd gesteld op postvaccinale myelitis met ernstige sen-

sibele polyneuropathie. De motorische voortgeleidingssnelheden waren normaal en er was geen denervatie-activiteit.

Norris (1965) spreekt van frequente, ruwe fasciculaties, synchroon optredend in de spieren, voorzien uit hetzelfde myelumsegment via verschillende zenuwen bij 5 patiënten met een amyotrofische lateraalsclerose. Electromyografisch bleek het te gaan om hoog gevolteerde brede, vaak polyfasische potentialen. Deze auteur vermeldt vrijwel identieke bevindingen in het geval van een hoge geruptureerde hernia nuclei pulposi en bij syringomyelie. Zeer waarschijnlijk ging het hier om elementaire myoclonieën.

Ook Marinesco (1897) maakte melding van myoclonieën bij syringomyelie.

Patrikios (1951) nam bij een man van 60 jaar met een amyotrofische lateraalsclerose vrijwel ritmische onwillekeurige, flexie-extensiebewegingen van vingers en pols links waar, verdwijnend in rust en toenemend in intensiteit en frequentie bij aannemen van houding of uitvoeren van bewegingen.

Irregulaire complexe myoclonieën met een frequentie van 60/min en afwezig gedurende de slaap werden waargenomen na herpes zoster (Castaing en medewerkers, 1969).

Spiro (1970) wijst vooral met het oog op het onderscheid van myopathieën, op het optreden bij benigne spinale spieratrofieën van dysritmische, intermitterende, irregulaire, in vooral de distale extremiteiten gelocaliseerde, onwillekeurige bewegingen, afwezig in complete relaxatie of slaap, maar toenemend wat betreft frequentie en amplitudo bij stress, vermoeidheid, koude, zelfopmerkzaamheid en houding. Bij jonge kinderen zijn ze vooral goed te zien tijdens huilen. Spiro spreekt van minipolymyoclonus. Dezelfde waarnemingen vindt men bij Brandt (1950) die de term „fasciculate tremor” gebruikte, bij Kugelberg en Welander (1956), bij Dubowitz (1969) die van „voluntary fasciculations” sprak, bij Byers en Banker (1961), bij Peters (1968) en bij Denny Brown en Pennybaker (1938) die spraken van „fascicular spasmodic contractions”. Ook wij zelf namen meerdere malen deze onwillekeurige bewegingen waar bij jonge kinderen met benigne spinale spieratrofie zoals in de bovenvermelde patiënten 1, 2, 4, 5 en 6.

III. Dierexperimentele studies.

In dit kader is de „Newcastle disease encephalomyelitis” bij katten van belang (Luttrell en Bang, 1958; Luttrell, Bang en Luxenberg, 1959). Intramedullaïre inoculatie van het virus veroorzaakte gelocaliseerde spinale myoclonieën. Pathologisch-anatomisch werden de meeste

afwijkingen gevonden in middelste en voorste gedeelte van de grijze stof. De ritmische, meestal bilaterale, synchrone, symmetrische myoclonieën in de perifeer paretische extremiteiten hadden een frequentie van 40-130/min. Achterworteldoorsnijding van tevoren gaf in de gedeaifferentieerde extremiteit een grotere amplitudo.

Kao en Gril (1972a en 1972b) slaagden erin door applicatie van penicilline op het myelum bij katten segmentale myoclonieën op te wekken. Er werd gewezen op een verandering van het kaliumevenwicht.

Discussie.

Dat er binnen de groep van de myoclonieën plaats bestaat voor spinale vorm, lijdt mede gezien de literatuurgegevens en de persoonlijke waarnemingen, geen twijfel. De spinale origine is het meest duidelijk bij gelocaliseerde myelumlaesies als traumata en tumoren, doch ook bij meer diffuse aandoeningen van het myelum met laesies in het voorhoornareaal, zoals bij spinale spieratrofie kan er geen twijfel bestaan. Voorzichtigheid lijkt ons vooralsnog wel geboden in die gevallen, waar zowel bij onderzoek als bij anamnese geen aanwijzingen gevonden worden voor myelumpathologie (Swanson en medewerkers, 1962; Meier-Ewert en medewerkers, 1969). Het wekt geen verbazing dat de registraties van spinale myoclonieën nu eens het electromyografische beeld vertonen, zoals bekend bij pyramidale myoclonieën (Castaigne, 1969; Norris, 1965; Eadie's geval na de procainie-infiltratie, 1969 en onze gevallen) dan weer met de kenmerken van de extrapyramidale vorm (Garcin; Castaigne, geval II, 1969; Lourie, 1968; Eadie, 1969). Ook de zogenaamde pyramidale en extrapyramidale myoclonieën zullen tenslotte hun uiteindelijk neurofysiologisch substraat op myelumniveau moeten vinden.

Spinale myoclonieën vormen klinisch, aetiologisch en neurofysiologisch geen uniforme groep. De beïnvloeding door uitwendige prikkels is gering, de gevallen beschreven door Campbell en Garland (1956) vormen een uitzondering. Passief rekken van de spier heeft een inhiberend effect (Castaigne, 1969; Eadie, 1969) terwijl verkorting exciterend werkt (Garcin, 1968); in andere gevallen wordt geen effect gezien (Lourie, 1968). De reciproque innervatie is nu eens intact (Eadie, 1969) dan weer defect (Lourie, 1968). Een inhiberend effect wordt gezien van procaine-infiltraties van de motorische prikkelpunten (Eadie 1969 en Lourie 1968) en van interneuronblokkade met mephenesine (Lourie, 1968) methocarbamol, diazepam (Eadie, 1969) of diazepam met chloorpromazine (Lorentz en McLloyd, 1969). Lourie (1968) zag geen effect van diazepam. De myoclonieën in ons geval 2 verdwenen tijdens behandeling met levodopa en een decarboxylaserem-

mer (benserazide), eenzelfde gunstig effect werd gezien met natriumdipropylacetaat (depakine R) en clonazepam. Garcin en medewerkers (1968) namen waar dat reguliere, synchrone myoclonieën veranderden na achterwortelddoorsnijding in irreguliere, asynchrone trekkingen. In sommige gevallen had deafferentie een faciliterend effect (Luttrell en Bang, 1958, Luttrell en medewerkers 1959, Lorentz en McLloyd, 1969).

Opvallend is het voorkomen van myoclonieën in spieren, behorend bij een (partieel) gelaedeerd myelumsegment of het direct daaronder liggende. Het mag waarschijnlijk geacht worden dat de gestoorde vascularisatie en oxygenatie van de segmenten direct beneden de laesie hoofdzakelijk leidt tot interneurondysfunctie (Kollewijn en Harreveld, 1966, Davidov, Graham, Schenck, Werman en Aprison, 1967, Misha en Harreveld, 1968). Mogelijk speelt deze interneurondysfunctie een pathogenetische rol. Een latentietijd van maanden tot jaren tussen het ontstaan van de laesie en het optreden van myoclonieën is geen uitzondering (Lhermitte, 1919, Patrikios 1938, Norris, 1965, Castaigne, 1969, Lorentz, 1969). Vaak treden de myoclonieën op in paretische, soms reeds hypotrofische spieren (Sicard, 1920, Von Economo 1931, Patrikios, 1938 en 1951, Loiseau, 1939, Campbell en Garland, 1956, Norris, 1965, Lourie, 1968, Castaigne, 1969, Lorentz, 1969, Robertson, 1969, Spiro, 1970 en onze gevallen).

De mening dat spinale myoclonieën persisteren in de slaap is niet houdbaar (Swanson, 1962, Castaigne 1969) de ritmiciteit is niet obligaat (Campbell, 1956, Norris, 1965, Kevin, 1968, Castaigne, 1969 en in onze gevallen), ook de synchroniciteit is niet steeds aanwezig (Patrikios, 1938, Garcin, 1968, Lorentz, 1969 en in onze gevallen). De myoclonieën kunnen continu of intermitterend zijn. De frequenties wisselen tussen sporadisch (enkele per minuut) tot 600 per minuut.

Als hypothesen voor ontstaansmechanismen van spinale myoclonieën kan men aanvoeren

1. Vergroting van het motor-unit territorium door „sprouting” perifeer. Mogelijk is hier een verband met de reuze actiepotentialen.
2. Intraspinale „sprouting” (Liu en Chambers, 1958) met vergroting van het synchroon ontladend voorhoornareaal.
3. Laedering van een aantal inhiberende interneuronen waardoor de alfa-motoneuronen gemakkelijker tot ontlading komen. Een vergelijking is mogelijk met de gevallen in de literatuur van alfa-rigiditeit (Penry, Hoefnagel, Van de Noort en Denny Brown, 1960, Rushworth, Lishman, Trevor Hughes en Oppenheimer, 1961, Tarlov, 1967, Lourie, 1968). In Lourie's geval gaat het om een 55-jarige oude man met een

myelumtumor waarbij continue, undulerende spierbewegingen met een frequentie van 29/min gezien worden, naast een continue spierhyperactiviteit in bepaalde regiones. De undulerende bewegingen bleken electromyografisch te correleren met fasische bursts van hoog voltage en met een enigszins variabel interval.

4. Verlaging van de membraanpotentiala van de alfamotoneuronen o.i.v. een gestoord celmetabolisme. Synaptische invloeden leiden makkelijker tot ontlading in een groot aantal motorische voorhoorncellen. (Kao en Gril, 1972a en 1972b).

5. De bijdrage van het gammasysteem is niet duidelijk, hoewel blokade soms effectief is (Lourie, 1968 en Eadie, 1969).

Hoewel de ontstaanswijzen van de beschreven fenomenen nog zeker niet duidelijk zijn, hebben ze intussen wel een praktische waarde. Het waarnemen van de door ons beschreven myoclonieën die onderscheiden moeten worden van de minipolymyoclonus, maakt het op een eenvoudige wijze mogelijk te differentieren tussen klinisch vaak nauwelijks van elkaar te onderscheiden primaire myopathie en spinale spieratrofie. Zover als we hebben kunnen nagaan treden de myoclonieën alleen op in langzaam progressieve gevallen van spinale spieratrofieën.

B. Myoclonieën van spinale oorsprong.

Inleiding.

We zullen in dit artikel speciaal de zogenaamde spinale myoclonieën als groep staande naast de pyramidale en extrapyramidale vormen (Halliday, 1967) in beschouwing nemen. De myoclonieën binnen deze groep zijn, evenals dat doorgaans het geval is, veeleer een symptoom dan dat ze een nosologische entiteit vormen. Het is een bijzonder heterogene groep qua verschijningsvorm. Gelet op het electromyografische beeld kunnen er kenmerken zijn van of de pyramidale of de extrapyramidale vorm wat gezien het feit dat iedere beweging zijn uiteindelijk neurofysiologisch substraat op het niveau van het myelum met de perifere verbindingen zal vinden, geen verwondering hoeft te wekken.

Onder myoclonieën verstaan we: snelle abrupte, kortdurende, onwillekeurige contracties van een dwarsgestreepte spier, een gedeelte daarvan of van een groep dwarsgestreepte spieren. De spinale myoclonieën zijn vergezeld van afwijkingen in het myelum. Of deze schokken ritmisch of irregulier, elementair of complex, synchroon of asynchroon, permanent of intermitterend, continu of voorbijgaand, gelocaliseerd of meer gegeneraliseerd optreden is niet van primair belang. Vloeiende overgangen kunnen bestaan tussen myoclonieën en fasciculaties, tics

en tremoren (Bonduelle, 1968; Gastaut, 1968). Onze indruk dat spinale myoclonieën minder zeldzaam zijn dan meestal, mede gelet op de spaarzame gevallen in de literatuur, verondersteld wordt, lijkt bevestigd te worden nu we recent wederom in staat werden gesteld een drietal patiënten te onderzoeken.

Patiënt I is een jonge vrouw, geboren in 1956, het enige kind van gezonde ouders, uit neurologisch en psychiatrisch niet belaste families. Zwangerschap, partus en de eerste vroegkinderlijke ontwikkeling verliepen zonder problemen. Tijdens het doormaken van angina tonsillaris met hoge koorts op de leeftijd van 1½ jaar werd eenmalig een kortdurend gegeneraliseerd convulsief insult waargenomen. Een week later werden voor het eerst ritmische contracties in het linker been vastgesteld. Bij onderzoek elders op de leeftijd van twee jaar werden continue ritmische contracties met een frequentie van 60/min in de linker erector trunci, musculus quadriceps en musculus tibialis anterior waargenomen. Er was een naar rechts convexe, lumbale scoliose terwijl de linker heup een geringe flexie-endorotatiecontractuur toonde. Liquor, myelografie en luchtencephalografie waren normaal. Op de leeftijd van 4 jaar bezocht zij onze kliniek. De ritmische contracties waren zoals boven beschreven. Het linker been was korter dan het rechter, de linker voet was kleiner, terwijl boven en onderbeen ook dunner waren. De kniepeesreflex links was afwezig. Bij onderzoek van hersenzenuwen, motiliteit, tonus, coördinatie, sensibiliteit en reflexen werden verder geen afwijkingen waargenomen.

Bloedchemisch onderzoek, onderzoek van liquor en urine, röntgenologisch onderzoek van schedel en wervelkolom, luchtencephalografie en arteriografie van de rechter arteria carotis interna en arteria vertebralis en myelografie waren alle normaal.

Phenobarbital, phenytoïne en diazepam hadden geen effect op de myoclonieën.

Het EEG was evenals in 1958 licht irritatief en met tekenen van een stamregulatiestoornis. Nimmer werden ontladingen gezien die correleerden in tijd met de myoclonieën. Nimmer traden ook meer epileptische insulten op.

De door de ritmische contracties veroorzaakte en onderhouden scoliose en heupflexiecontractuur links werden door orthopaedische chirurgen behandeld. Tijdens een operatie waarbij de musculus psoas en de musculus quadratus lumborum gekliefd werden waren de contracties in deze spieren te zien en te voelen. Tenslotte werd op de leeftijd van 13 jaar, wegens de nog steeds progressieve scoliose een weke delen release van de rug en een spondylodesis posterior verricht,

waarna de rug in balans kwam en de musculus erector trunci ook geen ritmische contracties meer vertoonde

Op de leeftijd van 16 jaar was zij betrokken bij een ernstig verkeersongeval en bleef zij 10 weken subcoma. Bij onderzoek werd een linkszijdige spastische hemiparese met hyperreflexie en achillespeesclonus gevonden. De kniepeesreflex was ook nu afwezig en de myoclonieën bleven onveranderd bestaan. Opvallend was dat bij een overigens volkomen droge huid elders, de segmenten L3-L4-L5 links met scherpe grenslijnen transpiratiedruppels vertoonden. De electro-myografische bevindingen en de registratie van de myoclonieën waren tijdens dit subcoma niet anders dan in 1970 en 1975, waarover we later zullen berichten. Opvallend was wel de onmogelijkheid een H-reflex over de musculus soleus op te wekken, terwijl dat in 1970 en 1975 gemakkelijk bleek.

Het effect van diverse farmaca werd bestudeerd in de maanden na het trauma met 600 mg L-dopa dagelijks met de decarboxylase remmer benserazid, 150 mg per dag, verbeterde weliswaar het bewustzijn in 6 weken, doch werd geen enkel effect op de myoclonieën waargenomen. Ook behandeling met 1200 mg L-5-hydroxytryptophaan per dag had geen enkel effect. De drie weken daarna werd 1800 mg natrium dipropylacetaat per dag gegeven. De myoclonieën gingen onveranderd door terwijl ook 20 mg diazepam intramusculair geen effect had. Tijdens behandeling met clonazepam tot 2 mg per dag zagen we zo nu en dan een periode van enkele uren waarin de myoclonieën afwezig waren en waarin ze ook niet geprovoceerd konden worden door actieve of passieve bewegingen of pijnprikkels. Wegens het optreden van sufheid konden geen hogere doseringen gegeven worden. De verdere studies werden in 1975 gedaan toen zij 18 jaar oud was en volledig hersteld bleek van het ernstige ongeval.

Infiltratie in de omgeving van het motorische prikkelpunt van de musculus rectus femoris met 10 ml xylocaine 1% deed na drie minuten alle myoclonieën verdwijnen, zowel in de musculus quadriceps als in de musculus tibialis anterior bij nog behouden spierkracht. De kniepeesreflex bleef negatief. Na 12 minuten nam de kracht in de musculus quadriceps af, na 23 minuten traden weer sporadisch myoclonieën op en na 30 minuten waren ze weer volledig aanwezig gelijk aan de toestand voor de infiltratie, terwijl de kracht weer normaal geworden was. Injectie in de musculus tibialis anterior had hetzelfde effect. Ook nu verdwenen de myoclonieën tijdelijk uit alle spieren. Injecties in de musculus peroneus longus en musculus gastronemius hadden op de myoclonieën geen enkel effect. De strikt ritmische contracties in de musculus quadriceps gingen die in de

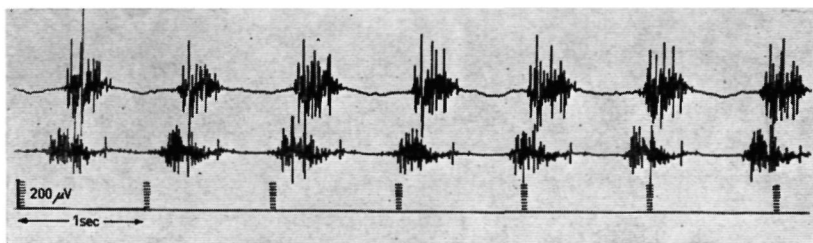


Fig. IX-6

Electromyografische registratie van spinale myoclonieën met huidelectroden bij patiënte I (tweede gedeelte hoofdstuk IX). Simultane registraties van de myoclonieën in de *m. tibialis anterior* (boven) en *m. rectus femoris* (beneden). De myoclonieën zijn ritmisch; de groepsgewijze ontladingen zijn veel langer als van de myoclonieën bij spinale spieratrofie, zoals getoond in de figuren IX-1 t/m IX-5.

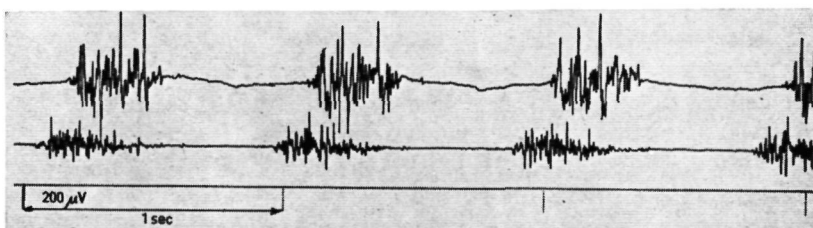


Fig. IX-7

Idem figuur IX-6. De figuur toont meer details.

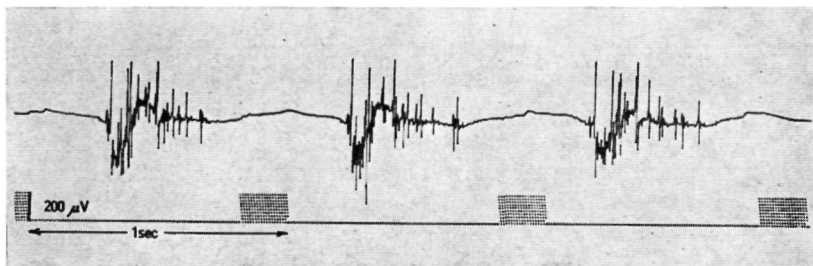


Fig. IX-8

Registratie met naaldelectrode van de myoclonieën in de *m. rectus femoris*. Verder idem figuur IX-6 en IX-7. Deze spier toonde bij verder electromyografisch onderzoek geringe afwijkingen passend bij een oude neurogene laesie; er waren geen denervatiepotentialen of fibrillaties. Zie verder de tekst.

musculus tibialis anterior steeds vooraf. De patella en daarna de voet met tenen bewogen in dorsale richting met gering spreiden van de tenen. De contracties betroffen de totale spier, hadden een frequentie van 66/min en werden niet beïnvloed qua duur, amplitudo of frequentie door emoties, pijnprikkels, geestelijke activiteit, passief bewegen of stand in de ruimte van voet of been. Licht actief aanspannen veranderde de frequentie niet, doch deed de amplitudo enigermate toenemen. Bij krachtig aanspannen waren de contracties niet langer zichtbaar om direct na ontspannen weer te verschijnen in ongewijzigde vorm. Ze bleven bestaan tijdens de slaap, tijdens subcoma en tijdens anaesthesie met pentobarbital lachgas waarbij wel links een sterke vasodilatatie met scherpe bovengrens ter hoogte van de navel ontstond.

Met huidelectroden werden bij simultaanregistratie van musculus tibialis anterior en musculus rectus femoris fraaie ritmische groepsgewijze unitontladingen met een constante frequentie van 66/min in beide spieren gezien. Er bleek een strak onderling tijdsverband tussen de groepen in beide spieren te bestaan: de ontlading in de musculus tibialis begint 135 msec na het begin van de ontlading in de musculus rectus. De duur van de groep in de musculus rectus is 420 msec met voltages van 150-250 uV en uitschieters tot 400 uV; in de musculus tibialis is de duur 370 msec en werden voltages gemeten van 200-400 uV met uitschieters tot 800 (Fig. IX-6, IX-7). Het bleek bij nader onderzoek te gaan om bi-, tri- en polyfasische ontladingen van 5-20 msec. (Fig. IX-9). De antagonisten van deze spieren tonen geen spontane activiteit terwijl ook bij verder onderzoek met naaldelectroden geen afwijkingen werden waargenomen. Ook electromyografisch bleek dat passief rekken van de spieren of antagonisten geen effect had op frequentie of amplitudo; licht aanspannen gaf de normale actiepotentialen van het aanspanningspatroon waartussendoor de groepen goed zichtbaar bleven. Stimuleren van de nervus peroneus links t.h.v. de knie met frequenties van 1 puls per 5 sec en een duur van 0,5 msec en 150V bleek geen effect te hebben op de myoclonieën. Stimuleren met een frequentie van 1/sec deed in de m. rectus femoris een continu patroon zichtbaar worden van 300-500 uV, terwijl in de musculus tibialis enkele seconden lang groepsgewijze ontladingen bleven bestaan, maar nu met hogere frequentie. (2-3/sec). Deze gingen over in een groep van langere duur (700-800 msec) beginnend 100-200 msec na het stimulusartefact. Ook in de musculus rectus bleven de groepen bestaan. Stimuleren rechts had links geen veranderingen tot gevolg. Met naaldelectroden werden geen nieuwe bevindingen gedaan. In rust werden in de musculus rectus en musculus

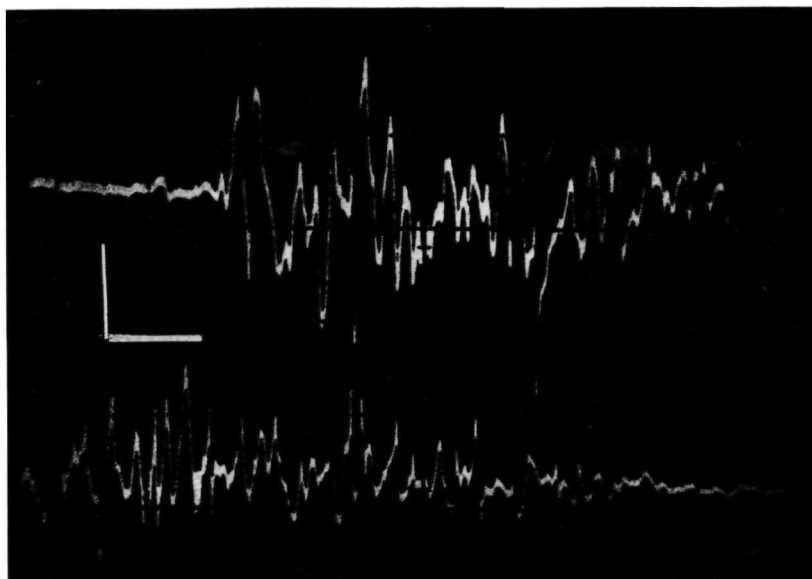


Fig. IX-9

Detail van figuur IX-6 en IX-7. De groepsgewijze ritmische ontladingen, corresponderend met de myoclonieën, blijken opgebouwd uit bi-, tri- en polyfasische ontladingen. Schaal: 200 uV en 50 msec.

tibialis anterior behoudens de reeds genoemde groepen en een enkele myotone volley geen afwijkingen gevonden, met name geen fibrillaties of denervatiepotentialen. De groepsgewijze unitontladingen waren nu 200-800 uV en duurden 450 msec (Fig. IX-8). Bij gering aanspannen werden buiten de groepen bi- en trifasische units gezien van 5-10 msec en 500-1500 uV, terwijl bij maximaal aanspannen bij goede kracht een matig gemengd patroon tot 2500 uV met uitschieters tot 5000 uV gezien werd. De motorische voortgeleidingssnelheden over de n. peroneus profundus en n. tibialis waren normaal. De H-responsen over de soleus waren bdz licht gefaciliteerd met normale latentietijden. De H-respons over de linker musculus quadriceps was makkelijk opwekbaar, doch niet gefaciliteerd.

Patiënt II werd het eerst gezien in 1960 op de leeftijd van 17 jaar met klachten over hoofdpijn. Bij onderzoek werden geen afwijkingen waargenomen, behoudens atrofische, paretische en paralytische spieren in overeenstemming met een bovenste plexus brachialislaesie rechts met een geringe hypalgesie van de dermatomen C4-C5 en C6, welke afwijkingen aanwezig waren vanaf de kleuterleeftijd.

Op de leeftijd van 18 jaar ontstonden er moeilijkheden met lopen. Vooral bij emoties ontstonden schokkende bewegingen in de rechter arm (localisatie en frequentie werden destijds niet vermeld). Er was een aanduiding van een syndroom van Horner rechts. De gehele rechter arm toonde nu diffuse sensibiliteitsstoornissen terwijl vanaf Th. 3 naar caudaal duidelijk sensibiliteitsstoornissen zowel vitaal als gnostisch bestonden. De benen waren licht hypertoon rechts meer dan links, en de knie en achillespeesreflexen waren zeer levendig tot clonus, terwijl de voetzoolreflexen een dorsaalflexie vertoonden. Het liquoreiwitgehalte was 2270 mg/l. Bij myelografie werd een cyste die op het niveau C.7 communiceerde met de arachnoidale ruimte gevonden, gelocaliseerd rechts lateraal en dorsaal van het myelum van Th. 1 tot Th. 4. De cyste werd gemarsupialiseerd en de toestand werd weer gelijk aan die in 1960. Het ging goed tot 1973, toen de rechter arm plotseling paralytisch werd tijdens het autorijden zonder duidelijk uitlokkend moment. Ook de sensibeleiteit viel uit terwijl enkele uren na het optreden van de paralyse stekende, vaag gelocaliseerde pijn ontstond in de rechter arm, komend vanuit de nek. Hij kreeg een stijf gevoel in de benen en ging slepen met het rechter been. Er waren geen mictie- of defaecatiestoornissen. In de twee daaropvolgende dagen ontstonden bovendien rechtszijdige, onwillekeurige, abrupt schokkende bewegingen in de musculus pectoralis en de elleboogbuigers met duidelijk bewegingseffect naast flexie-extensiebewegingen van vingers en duim. Anamnestic zouden ze, dan echter met geringe amplitudo, ook in de slaap aanwezig zijn. Tijdens onderzoek, twee dagen later, werden myoclonieën gezien met een frequentie van 40-60/min; ze waren vrijwel ritmisch en synchroon. Bij poging de arm te heffen en bij emoties nam de amplitudo toe.

Bij onderzoek werd verder een hypo- tot normotone paralyse gevonden van de onderarm- en handmusculatuur naast de reeds van vroeger bestaande sterk atrofische en paralytische schoudermusculatuur, met paretische musculus triceps en paralytische musculus biceps. De tot voor kort mogelijke bewegingen in de elleboog berustten op de flexoren van de hand en vingers, waarvan de origo naar proximaal verplaatst was in 1958. Triceps-, ulna- en radiusreflexen waren vrij levendig, zowel links als rechts, terwijl de bicepsreflex rechts afwezig was. Aan de benen bestond b.d. een hyperreflexie, terwijl de voetzoolreflexen volgens Babinski verliepen. Er was een sensibiliteitsuitval voor alle kwaliteiten in de dermatomen C.5, C.6 en C.7. Er werd direct een myelografie verricht waarbij wederom een cyste gevonden werd van C.5 tot Th. 3 die vulde vanuit een verbinding met de arachnoidale ruimte t.h.v. C.5 De neurochirurg prof. dr. Walder verrichtte

aansluitend laminectomie, verwijderde de strengen C.5 en C.6 en sloot de verbinding af. Patiënt herstelde weer zoals in 1961. De myoclonieën waren ook nu weer postoperatief verdwenen.

Patiënt III is in 1974 wanneer wij hem voor het eerst zien een 71-jarige man. De familie klaagde over een duidelijke dementie en gedragsstoornissen. Patiënt zelf had klachten over een onzekere gang en trekkingen in de benen. Vooral de laatste jaren had hij in overmatige hoeveelheden alcohol genoten. Bij onderzoek zagen we een eufor gestemde man met een voor dementie typisch gedagspatroon. Er was een gebogen houding en het lopen geschiedde met kleine, sloffende pasjes en weinig pendelbewegingen. Er was geen uitgesproken gangataxie. De vibratiezin aan de benen was gestoord, houdings- en bewegingszin waren gering en de pijn- en temperatuurzin waren in het geheel niet gestoord. De kniepeesreflexen waren levendig, de achillespeesreflexen waren afwezig en de voetzoolreflexen verliepen volgens Babinski. De onderbeenspieren waren hypotrofisch en hadden slechts een matige kracht. Aan de benen vielen in rust en qua amplitudo toenemend bij gering aanspannen en bij staan, doch niet meer zichtbaar bij lopen, vrijwel ritmische in perioden van seconden tot minuten optredende, elementaire, de gehele spier betreffende, onwillekeurige bewegingen op, het meest uitgesproken in de musculus tibialis anterior en m. peroneusgroep met soms een onregelmatige uitbreiding tot musculus gastrocnemius en musculus biceps femoris. Ze waren afwezig tijdens de slaap terwijl emoties geen effect hadden. De kniehakproeven waren onzeker door deze onwillekeurige bewegingen. Bij luchtencephalografisch onderzoek werd een matige centrale en perifere atrofie vastgesteld, terwijl bij carotisarteriografie diverse sclerotische plaques werden gevonden. Het EEG was diffuus te traag zonder verdere afwijkingen. De liquor was normaal. Electrofyysiologisch onderzoek: de motorische voortgeleidingssnelheden van de beenzenuwen waren subnormaal. Bij electromyografisch onderzoek van musculus tibialis anterior en musculus gastrocnemius werden in rust verhoogde insertieactiviteiten met meerdere fibrillaties en positieve denervatiepotentialen en enkele pseudomyotone volleys gezien. Bij aanspannen werden bi- en trifasische ontladingen van 6-13 msec en 2000-4000 uV gezien, terwijl enkele polyspikes van 20 msec zichtbaar werden. Bij maximaal aanspannen werd een geïsoleerd patroon tot 7000 à 9000 uV gezien. De myoclonieën bleken te correleren met vrijwel ritmische groepsgewijze ontladingen van $2\frac{1}{2}$ -3/sec en een duur per groep van 150-200 msec en voltages van 1500 tot 2000 uV in de musculus tibialis anterior en 500 uV in musculus peroneus longus.

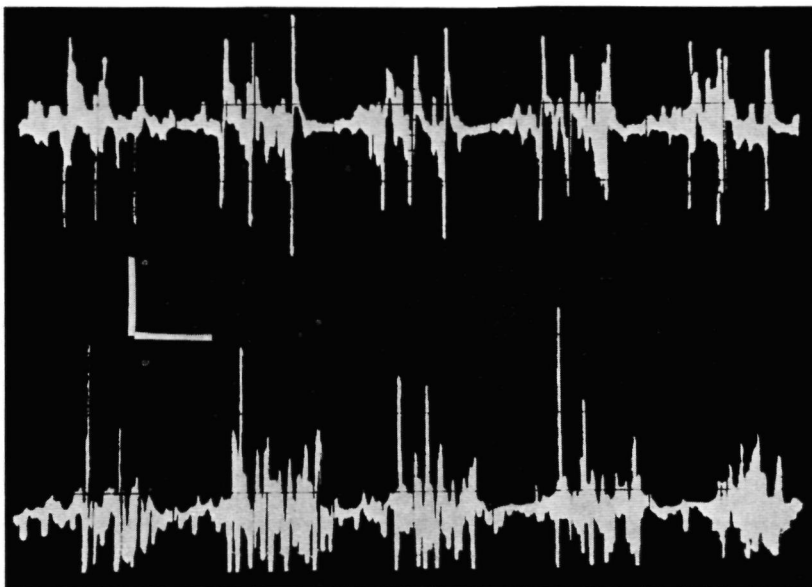


Fig. IX-10

Registratie van spinale myoclonieën, vrijwel ritmisch, doch niet constant optredend, met huidelectroden afgeleid van de m.tibialis anterior links (boven) en m.tibialis anterior rechts (beneden) bij patient III. De groepsgewijze ont-ladingen duren veel langer als de myoclonieën bij spinale spieratrofie. Schaal: 800 uV en 200 msec.

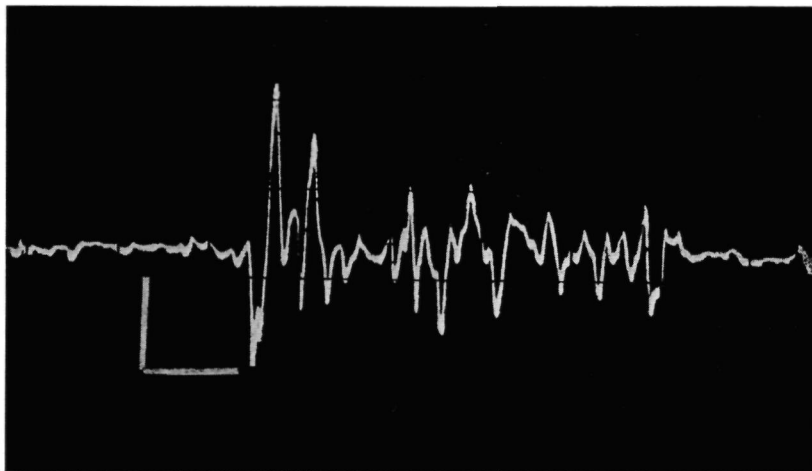


Fig. IX-11

Idem figuur IX-10. Detailopname. Schaal: 800 uV en 50 msec.

De schokken waren synchroon in deze spieren en ook tussen links en rechts bestond een vast verband met constant verschil van 20 msec. (Fig. IX-10 en IX-11). De musculus gastrocnemius toonde in rust geen spontane ontladingen. Passief rekken van de musculus gastrocnemius deed de ritmische activiteit in de muscoli tibialis anterior en peroneus longus verdwijnen, terwijl aanspannen van de m. gastrocnemius het zelfde effect had, maar nu alleen wat betreft de m. tibialis anterior. Passief rekken van de musculus tibialis anterior had op de ontladingen van deze spier zelf geen invloed, doch deed wel in de musculus gastrocnemius groepsgewijze unitontladingen ontstaan, synchroon met de activiteit in de musculus tibialis. Er ontbrak echter wel eens een groep in de musculus gastrocnemius. Direct na het beëindigen van de passieve plantair flexie verdwenen de ontladingen in de musculus gastrocnemius.

Discussie:

We zijn van mening dat de onwillekeurige bewegingen zoals beschreven bij onze drie patiënten geduid moeten worden als spinale myoclonieën. Bij de eerste patiënt kan dit gesteund worden door de vasodilatatiegrens bij anaesthesie, de vasovegetatieve stoornissen, het achterblijven in groei van het linker been en het neurogene aanspanningspatroon. Waarschijnlijk zijn er door en in aansluiting aan de bovenste luchtweginfectie beschadigingen opgetreden in enkele myelumsegmenten op lumbaal niveau links, hetzij in de zin van een gelocaliseerde myelitis, hetzij een myelopathie op vasculaire basis. Er is geen verband met cerebrale epileptische fenomenen of EEG-afwijkingen.

Bij de tweede patiënt werden complexe, vrijwel ritmische, synchrone myoclonieën alleen gezien tijdens de fase van de acute neurologische uitval, veroorzaakt door een recidiverende extramedullaire cyste. De cyste geeft enerzijds aanleiding tot uitval van nog resterende motorische functie en gevoel van de rechter arm, met sinds de kleutertijd reeds de verschijnselen van een bovenste plexusafscheuring, anderzijds waarschijnlijk t.g.v. ischemie tot een myelumaandoening met sensibiliteitsgrens op myelumniveau Th. 3 en een pyramidaal syndroom aan beide benen. Of de myoclonieën hier ontstaan door compressie van de wortels dan wel van myelumgedeeltes is niet uit te maken. De combinatie met een pyramidaal syndroom doet het laatste vermoeden. Bij onze derde patiënt met een polyneuropathie aan de benen en te oordelen naar het electromyografische beeld met aanwijzingen voor een voorhoornaandoening zijn we vooral getroffen door de overeenkomst van de beschreven, onwillekeurige activiteit met de later genoemde bevindingen bij aorta-afklemming bij dieren waar zowel

interneuron als motoneurondysfunctie waarschijnlijk geacht worden. We veronderstellen een spinale ischemie op lumbosacraal niveau met als gevolg een myelopathie.

Hoewel het voor een indeling van de spinale myoclonieën in subgroepen wellicht prematuur lijkt, gezien de nog beperkte kennis van de neurofysiologie en het nog slechts geringe aantal gepubliceerde gevallen, is een poging tot ordening wel gerechtvaardigd.

In het eerste deel van dit hoofdstuk kwamen we na vergelijking van de karakteristika van de tot dusver beschreven casus met spinale myoclonieën tot de conclusie dat de onder dit hoofd gerubriceerde myoclonieën als totaliteit bezien wel een bijzonder heterogene groep vormen. We hebben getracht de spinale vormen nu aan de hand van het eraan ten grondslag liggende lijden dusdanig in te delen dat er homogene subgroepen zichtbaar worden.

I. Myoclonieën na myelumtraumata

Hiertoe rekenen we de gevallen beschreven door Lhermitte (1919) en Patrikios (1938). Het betreft ritmische myoclonieën in spieren geïnnerveerd vanuit myelumsegmenten direct caudaal van de laesie. De frequenties zijn resp. 32 en 10/min. Er verloopt enige tijd, in de orde van maanden, tussen het ontstaan van het trauma en het optreden van de myoclonieën.

II. Myoclonieën bij intramedullaire myelintumoren

Casuïstiek is bekend van Penfield en Jasper (1954), Sikes (1959), Garcin en medewerkers (1968), Lourie (1968), Eadie (1969), Robertson (1969) en Gupta en Tandon (1973). De myoclonieën binnen deze groep zijn ritmisch en vrijwel synchroon in meerdere spieren met frequenties tussen 1 en 60/min. Ze treden veelal op in paretische vaak reeds hypotrofische spieren. Infiltratie met een locaalanestheticum in de omgeving van het motorisch prikkelpunt doet de myoclonieën tijdelijk verdwijnen (Garcin en medewerkers, 1968, Lourie 1968, Eadie, 1969). De duur en amplitudo van de electromyografisch ermee correlerende groepsgewijze unitontladingen nemen toe bij passief verkorten van de onwillekeurig contraherende spier, resp. bij rekken van de antagonist, terwijl rekken van de myoclonieën vertonende spier een omgekeerd effect heeft (Garcin en medewerkers, 1968, Eadie 1969). De groepsgewijze unitontladingen hebben een duur van enkele honderden msec. Herhaaldelijk wordt uitdrukkelijk vermeld dat ze blijven bestaan in de slaap (Garcin en medewerkers, 1968, Lourie, 1968, Eadie, 1969 en Gupta en Tandon, 1973).

III. Myoclonieën bij intra- of extramedullaire cysten

Hiertoe rekenen we het geval beschreven door Castaigne en medewerkers (1969) waar drie jaar na marsupialisatie van een intramedullaire cyste, in atrofische paretische spieren elementaire, vrijwel ritmische myoclonieën met een frequentie van 10/sec en sterk wisselend amplitudo optreden. Electromyografisch bleken ze te correleren met bi- en trifasische ontladingen van 10 msec. Een vergelijkbaar myografisch beeld met frequenties van 3-6/sec en intermitterend zag Norris (1965) in de paraspinale spieren bij een patient geopereerd voor een geruptureerde hernia nuclei pulposi Th 11/12 met pre- en postoperatief een spastische parese. De myoclonieën bij syringomyelie (Norris, 1965 en Marinesco, 1897) kunnen ook in deze groep geplaatst worden. Snyder en Appenzeller (1971) vermeldten ritmische intermitterend optredende myoclonieën in slappe, paretische muscoli glutaei en de flexoren van voeten en tenen bij een kind van 15 maanden, postpartum geopereerd voor een meningomyelocele. Onze tweede patient met de recidiverende cyste, hoewel van traumatische oorsprong, willen we ook in deze groep plaatsen, gezien de directe samenhang tussen optreden en verdwijnen van myoclonieën en de cysteoperaties. De frequenties binnen deze groep zijn over het algemeen hoger dan in de voorafgaande groepen, terwijl de ermee correlerende ontladingen veel korter zijn in de orde van 5-20 msec. De aard van de beweging doet denken aan spontaan optredende, zich herhalende monosynaptische reflexen. De voorkeur voor paretische spieren is weer opvallend en evenals in groep I is er een latentietijd tussen het debuten van de oorzakelijke factoren en het optreden van de myoclonieën, die in deze groep minder strak ritmisch en vaak intermitterend optreden.

IV. Myoclonieën bij radiculomyelitis en myelopathie

In deze groep dienen ondergebracht te worden de gevallen van encephalomyelitis (Sicard, 1920 en Loiseau, 1939) waar myoclonieën optreden in gebieden met duidelijk perifere neurogene laesies. Ook de ritmische myoclonieën van 50-70/min bij de hyperkinetische poliomyelitisvorm van de encephalitis epidemica lethargica (Von Economo, 1931) vinden hier hun plaats. Boeiend is dat Luttrell en medewerkers (1958 en 1959) bij katten met „Newcastle disease encephalomyelitis” myoclonieën vonden vrijwel identiek met de door Von Economo beschreven vorm. Mogelijk horen ook de door Swanson en medewerkers (1962) beschreven myoclonieën bij virale encephalomyelitis tot deze groep. De drie patienten lijdende aan subacute myoclonische spinale neuronitis (Campbell en Garland, 1956) met

heftige, pijnlijke, irregulaire myoclonieën van 1-20/min en de drie casus met waarschijnlijk virale myelitis (Silfverskiöld, 1962) en ritmische myoclonieën van 60-80/min hebben we eveneens in deze groep ingedeeld. Hetzelfde geldt voor de door Hopkins en Michael (1974) beschreven ritmische myoclonieën van 100-150/min bij een virale infectie en voor de door Bojinov en Lolova (1968) genoemde continue ritmische myoclonieën met een frequentie van 48/min bij een virale polioencephalomyelitis. We noemden deze casus ook in hoofdstuk VII. Halliday (1975) beschreef ritmische myoclonieën in de m. quadriceps en de hamstrengen synchroon optredend met frequentie van 32-37/min in aansluiting aan een rugoperatie wegens congenitale afwijkingen. De groepsgewijze ontladingen duurden 1-1,5 sec. Tenslotte rekenen we tot deze groep de door Lorentz en McLeod (1969) beschreven voorbijgaande, intermitterend optredende ritmische myoclonieën met een frequentie van 40-60/min bij een na pokkenvaccinatie optredende myelitis met slappe tetraparese en ernstige sensibele polyneuropathie, de door Castaigne en medewerkers (1969) vastgestelde irregulaire myoclonieën met een frequentie van 60/min in de buikwand na een herpes zoster in dit gebied en de door Greenhouse (1971) genoemde voorbijgaande ritmische myoclonieën na een luchtweginfectie. Onze eerste patient willen we om de reeds genoemde redenen ook in deze groep plaatsen. In deze qua klinische verschijnselen nogal heterogene groep hoort de derde door ons genoemde patient meer thuis dan in de volgende groep, gezien het toch meer diffuus aangedaan zijn van enkele myelumsegmenten. De afwijkingen zijn zeker niet beperkt tot de motorische voorhoorncel. De myoclonieën zijn in groep IV een belangrijk of zelfs het hoofdsymptoom van de ziekte. Voor zover electromyografische gegevens bekend zijn gaat het weer om groepsgewijze ontladingen van enkele honderden msec. Evenals in groep III is de ritmiciteit blijkbaar niet obligaat. In een aantal gevallen wordt uitdrukkelijk medegedeeld dat de slaap de myoclonieën niet (Hopkins en medewerkers 1974, ons geval I) dan wel (Castaigne en medewerkers, 1969, Silfverskiöld, 1962) beïnvloedt.

V. Myoclonieën bij aandoeningen van het alpha-motoneuron

In deze groep willen we indelen de bevindingen bij patiënten met amyotrofische lateraalsclerose (Norris, 1965 en Patrikios, 1951). Ook de minipolymyoclonus (Spiro, 1970) bij benigne spinale spieratrofie en de irregulaire myoclonieën door ons in het eerste deel van dit hoofdstuk beschreven bij patienten met de ziekte van Wohlfart-Kugelberg-Welander kunnen hiertoe gerekend worden. We zijn van mening dat een drietal patienten (Doring, 1938, Van Bogaert, 1947,

Rondot en Ben Hamida, 1966) die tot dusver verondersteld werden te horen bij de zogenaamde palatummyoclonieën al of niet in combinatie met skeletspiermyoclonieën tot een direct aan de spinale myoclonieën van groep V verwante soort gerekend dienen te worden. Het betreft ook juist die gevallen waar geen olijfhypertrofie werd gevonden en niet de voor palatummyoclonieën typische laesies binnen de driehoek van Guillain-Mollaret konden worden vastgesteld. We zijn ons ervan bewust de grenzen van het myelum nu te overschrijden, doch we beschouwen de motorische neuronen van de hersenzenuwen volledig analoog met de alphasmotorische voorhoorncel. Deze gevallen met aantasting van de motorische voorhoorncellen en/of motorische hersenzenuwcellen passend bij de door de auteurs gestelde diagnose van amyotrofische lateraalsclerose of bulbaireparalyse volgens Duchenne dienen ons inziens op een lijn met de andere in deze groep genoemde, gesteld te worden, en horen niet thuis in de pathofysiologisch uniforme groep van de palatummyoclonieën. In deze pathologisch-anatomisch vrij homogene groep blijken de myoclonieën sterk wisselend te zijn: naast ritmische komen irregulaire vormen voor. De frequentie varieert tussen minder dan 1/min tot 180/min en de duur van de groepsgewijze ontlading ligt in de orde van enkele tientallen msec.

De grenzen tussen de groepen zijn weinig scherp. Het is mogelijk dat zowel in groep II als III niet zozeer de ruimte-innemende aspecten van belang zijn als wel dat vasculaire insufficiëntie een belangrijke rol speelt. Een factor die vermoedelijk ook in groep I en mogelijk IV van belang is. Het belang van vasculaire insufficiëntie wordt ondersteund door dierexperimentele studies waarbij na spinale ischemie in spieren, alphasmotoneuronen en voorwortels, spontane ontladingen gemeten worden welke soms een gegroepeerd en min of meer ritmisch patroon vertonen, hetgeen in de extremiteiten met een ritmische beweging gepaard gaat (Collewyn en Harreveld, 1966; Gelfan en Tarlov, 1959; Biersteker en Harreveld, 1963; Lloyd, 1970; Inada en medewerkers, 1964).

Tussen de gevallen van myelitis en myelopathie zijn er zeker waar de motoneuronen ernstig aangedaan zijn en aldus staan ze dicht bij groep V, alhoewel er electromyografische verschillen zijn. We zijn van mening dat er niet één bepaald pathofysiologisch mechanisme voor alle gevallen geldt. Het lijkt te gaan om een gestoorde balans op segmentaal niveau waarbij nu eens het accent ligt op een direct gestoorde motoneuronfunctie, dan weer op een indirecte stoornis. Deze kan hetzij via een gestoorde interneuronfunctie, hetzij via een stoornis in het perifere reflexmechanisme tot stand komen. In een

groot aantal gevallen is de reflexboog niet intact en tonen de spieren kenmerken van een perifere neurogene laesie. Zowel facilitatie van de myoclonieën door rekken van de antagonist als het tegengestelde worden gezien en hetzelfde geldt voor rekken van de spier, waar myoclonieën in aanwezig zijn. Bovendien zijn er gevallen waarin houdings- en lengteverandering geen enkel effect heeft. Aannemend dat deze invloed loopt via flexiereflex afferenten of via het gamma-systeem blijft de rol van deze systemen bij myoclonieën nog duister. Opvallend is wel het verdwijnen van de myoclonieën in diverse gevallen bij blokkeren van het fusimotore systeem met novocainepreparaten (Garcin en medewerkers, 1968; Lourie, 1968; Eadie, 1969; en enkele van onze gevallen). Mede gezien deze bevinding zijn we bij onze eerste patiënt begonnen met behandeling met 4-beta-phenyl-gamma-aminoboterzuur (lioresal R) waarvan het resultaat teleurstellend was.

Schematisch kunnen we stellen dat bij de spinale myoclonieën een rol gespeeld kan worden al of niet in combinatie door:

1. Aandoening van het motoneuron, gevolgd door „sprouting” perifeer met vergroting van het motor unit areaal.
2. Axon vertakkingen of intraspinale „sprouting” met relocatie van synapsen na degeneratie van motoneuronen of interneuronen (McCough en medewerkers, 1958; Liu en Chambers, 1958) als ook door relocatie van de axonale einden die een postsynaptische structuur waarmee zij oorspronkelijk samenhangen verloren hebben door reductie van de dendrietboom. (Van Harreveld en Trubatch, 1974).
3. De reductie van de dendrietboom, een transneurale degeneratie als direct gevolg van denervatie door te gronde gaan van interneuronen die meer gevoelig zijn voor asfyxie. Er ontstaat een denervatieovergevoeligheid en een toegenomen excitabiliteit van de motoneuronen (Gelfan en medewerkers, 1972).
4. Verlaging van de membraanpotentiaal van de motoneuronen onder invloed van een gestoord celmetabolisme. Synaptische invloeden leiden makkelijk tot ontlading in een groot aantal motoneuronen. (Kao en Grill, 1972).
5. Naast een dysfunctie van inhiberende interneuronen lijken gezien het effect van interneuronenblokkers (Lourie, 1968 en Eadie, 1969) soms faciliterende of dysinhiberende interneuronen van belang.

6. Aandoening van het gammasysteem, waarbij gezien de resultaten van novocaine het efferente deel in dit kader van meer belang is dan het afferente.

Verder onderzoek, ook op dierexperimenteel niveau, is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in deze vorm van onwillekeurige bewegingen. Het is van belang de zich presenterende gevallen nauwkeurig te observeren en te publiceren om aldus meer informatie te verkrijgen over dit boeiende symptoom.

EEN VOORSTEL VOOR HET NOODZAKELIJKE KLINISCHE ONDERZOEK VAN PATIËNTEN MET MYOCLONIEËN.

De kennis van de myoclonieën is op dit moment nog niet zodanig dat een fraai en steeds toepasbaar schema van onderzoek opgesteld kan worden, met het doorlopen waarvan het mogelijk zou zijn tot de correcte of meest waarschijnlijke diagnose te komen. Anderzijds echter zal er toch naar gestreefd dienen te worden enige systematiek aan te brengen om bijvoorbeeld de literatuurgegevens indeelbaar te maken om aldus met het vergaren van steeds meer casuïstiek te komen tot een meer hecht bouwwerk op basis waarvan door gezamenlijke inspanning van klinici, neuroanatomen, neurofysiologen en electroneurofysiologen meer inzicht in het boeiende fenomeen van de myoclonieën verkregen kan worden. Bij het aantreffen van een patiënt met myoclonieën zal er velerlei onderzoek noodzakelijk zijn. We willen trachten hier aan te geven welke methoden van onderzoek en welke bepalingen ons noodzakelijk lijken.

1. Aanamnese.

Een uitgebreide anamnese kan in een groot aantal gevallen het verdere onderzoek sterk beperken, zoals vrijwel voor heel de geneeskunst geldt. Van belang is vooral aandacht te besteden aan de leeftijd waarop de myoclonieën voor het eerst optreden, aan de soort, aard en duur van het optreden. Van belang is te ontdekken of er gecombineerd optreden is met andere symptomen waardoor het vaak mogelijk is te komen tot de in dit kader zo belangrijke topische diagnose. Treden ze gecombineerd op met epileptische manifestaties in engere zin, gaan ze gepaard met stilstand van de psychomotore ontwikkeling, treedt er intellectief functieverval op? Zijn de myoclonieën acuut ontstaan of is er een geleidelijk progressief verloop. Hoe is de familie-anamnese? Zijn er infecties of vaccinaties geweest? Werden er farmaca gebruikt? Zijn er intoxicaties denkbaar? Zijn er complicaties geweest bij operaties in de zin van cardiopulmonale problemen? Van de farmaca en chemische middelen, waarvan in de literatuur myoclonieën, veelal in samenhang met epileptische manifestaties, beschreven zijn noemen wij: lood en kwik (Aigner en Mulder, 1960), pentetrazal, bemegride, micoren, theofylline, piperazine, picrotoxine,

absinthol, kampfer, methylbromide en organochlorides, organofosfaten, fluoracetaat, methaldehyde, cycloserine (Gastaut, 1968), penicilline (Kurtzman en medewerkers, 1970), carbamazepine (Wendland, 1968), imipramine en amitriptyline (Darcourt en medewerkers, 1970 en Schulze, 1972), lithiumcarbonaat (Favarel-Garriques, 1972), de de glucosetofwisseling beïnvloedende middelen als insuline, biguanides, sulfamides, tris-aminomethaan (Moene en medewerkers, 1969; en Gastaut, 1968), de vitamine B6 beïnvloedende middelen als thiazides en isoniazide (Moene en medewerkers, 1969). Ook het acuut stoppen van vooral de kortwerkende barbituraten en enkele sedativa als chloralhydraat, paraldehyde en meprobaat zou myoclonieën kunnen provoceren (Gastaut, 1968) terwijl dezelfde auteur ook nog wijst op de risico's in deze van hyperbare zuurstoftherapie.

2. Een grondig, volledig, algemeen intern en neurologisch onderzoek. De waargenomen myoclonieën dienen zo nauwkeurig mogelijk beschreven te worden met aandacht voor localisatie, symmetrie, synchroniciteit, ritmiciteit, voorwaarden waaronder ze optreden en stimulusgevoeligheid. Vooral het neurologisch onderzoek zal vaker herhaald dienen te worden. Enerzijds met het oog op toe- resp. afname van de verschijnselen, anderzijds omdat het vaak geen sinecure is met zekerheid de aan- of afwezigheid van cerebellaire symptomen aan te tonen of uit te sluiten. Het is hier weer juist de combinatie van uitgebreide anamnese en nauwkeurig onderzoek die de patiënt veel overbodig onderzoek kan besparen.

3. Aanvullend laboratoriumonderzoek.

Het is zeker zolang de kennis over myoclonieën betrekkelijk summier is van groot belang dit gedeelte van het onderzoek dat weinig belastend is, zo uitgebreid mogelijk te doen. Vaak zullen afwijkingen vastgesteld worden die weliswaar waarschijnlijk niet de hoofdoorzaak van de myoclonieën zijn, doch die wel een belangrijke rol spelen. Zeer ernstige ontregelingen van het mineralenspectrum vooral van natrium, kalium en calcium kunnen myoclonieën provoceren (Gastaut, 1968). Zowel hypoxie (Lance en Adams, 1963) als hyperoxie (Gastaut, 1968) zijn als oorzakelijk moment bekend, terwijl ook ernstige hypoglykemie en hyperbilirubinemie van belang kunnen zijn, vooral bij neonaten en babies. Een onderzoek naar de nierfunctie is zonder meer vereist. (Gastaut en medewerkers, 1974 en Zuckermann en Glaser, 1972). Zeer waarschijnlijk hebben deze ontregelingen vooral invloed op de membraaneigenschappen van een aantal neuronen, waarbij zoals uit de studie van Zuckermann en Glaser (1972) blijkt de formatio reticularis neuronen het meest gevoelig lijken. Vooral bij zeer jeugdigen is een aminozuurspectrum in serum en urine nood-

zakelijk en dient gedacht te worden aan vit. B6 deficiëntie. Het endocrinologisch onderzoek dient afhankelijk van de andere afwijkingen vooral op metabool terrein meer of minder uitgebreid te zijn: hypofyse, schildklier, bijschildklier, pancreas, bijnieren en vooral is aandacht nodig voor hormonen of neurotransmitters producerende tumoren, zoals neuroblastomen en andere van de neuraallijst uitgaande tumoren naast longcarcinomen. Mede in het kader hiervan doch ook bij postanoxische actiemyoclonieën zijn bepalingen van HVA, VMA en 5-HIAA in de urine noodzakelijk, naast bepalingen van HVA en 5-HIAA in de liquor (Guilleminault en medewerkers, 1973; Green en Grahame-Smith, 1974; Klawans en medewerkers, 1973; Chadwick en medewerkers, 1975; Lhermitte en medewerkers, 1971 en 1972). Arteriële bloedgasanalyse, bepaling van de lysosomale enzymen, koper en caeruloplasmine zijn in een aantal gevallen gewenst.

Tenslotte dient het onderzoek gericht te zijn op het ontdekken van infecties door virologisch, immunologisch en bacteriologisch onderzoek, waarbij zeker ook aan mazelen gedacht dient te worden. Het liquoronderzoek moet volledig zijn inclusief eiwitspectrum, immunoelectroforese, celdiagnostiek, HVA en 5-HIAA, mineralen en in sommige gevallen de antibioticaspiegels.

4. Neurofysiologisch onderzoek.

Een electroencephalogram en een zo uitgebreid mogelijk electromyogram zijn zonder meer vereist. Er dient naar gestreefd te worden het electromyografisch correlaat van de myoclonieën vast te leggen, zoveel mogelijk met simultaan registraties van meerdere spieren. Het beoordelen van de motor units, het aanspanningspatroon en de situatie in rust is noodzakelijk. In een aantal gevallen zal onderzoek van de geleidingssnelheden van de perifere zenuwen ons verder kunnen brengen, terwijl tenslotte registratie van masseterreflexen, orbicularis oculireflexen en bepalen van de stille periode in het massetermyogram ons informatie kunnen verschaffen over de stamfunctie. Electroencephalografisch moet gedacht worden aan een slaap-EEG, aan simultaanregistratie van EEG met het EMG en eventueel aan de evoked response.

5. Röntgenologisch onderzoek.

Schedelfoto's zijn vrijwel steeds vereist; afhankelijk van de andere bevindingen zijn meer speciale schedelopnames noodzakelijk naast uitbreiding met foto's van wervels, thorax en IVP. In een aantal gevallen zal cerebraal angiografisch onderzoek, CT-opnames, LEG, cerebrale scan en myelografie overwogen dienen te worden.

6. Biopsie.

Met name in de groep van de myoclonusepilepsie in ruime zin en bij

heredodegeneratieve ziektes zal uitgebreid histochemisch en veelal electronenmicroscopisch onderzoek van biopsiemateriaal nuttig blijken. Gedacht kan worden aan zenuw, spier, rectum, lever en eventueel cerebrum.

Vanzelfsprekend mag het bovenstaande nimmer als een routineschema opgevat of gebruikt worden. De bedoeling is vooral een aantal richtlijnen te geven, waarvan de zin en betekenis veelal uit de casuïstiek en de kennis van de soorten myoclonieën duidelijk is.

THERAPIE.

Terwijl de term myoclonie al betrekkelijk zelden voorkomt in de neurologische handboeken, is het gebruik van het woord therapie in verbinding hiermee uitermate zeldzaam en wordt dan bovendien nog meestal aangetroffen bij de beschrijving van de met epilepsie gepaard gaande vormen. In de neurologische tijdschriften wordt de laatste jaren meer aandacht aan deze therapie besteed. In dit hoofdstuk willen wij trachten een samenvatting van de literatuurbevindingen te geven, aangevuld met eigen ervaringen. Ongetwijfeld zijn er enkele vormen van myoclonieën die zo weinig hinderlijk zijn dat therapie niet noodzakelijk is, voor de meerderheid geldt dit echter zeker niet. Waar myoclonieën vaak een symptoom vormen van het onderliggend lijden begint iedere therapie vanzelfsprekend met een zo nauwkeurig mogelijke diagnostiek. Een uitgesproken voorbeeld hiervan vormen de diverse spinale myoclonieën waar de therapie dan vaak op de oorzaak gericht kan worden. In andere gevallen moet het voorlopig blijven bij een symptomatische behandeling.

In het algemeen kan men stellen dat gestreefd dient te worden naar een correctie van biochemische afwijkingen: afwijkingen zoals genoemd in het hoofdstuk over het onderzoekschema. Het is vanzelfsprekend dat intoxicaties met chemische middelen en/of het gebruik van farmaca die myoclonieën kunnen veroorzaken of waarvan men zou kunnen vermoeden dat ze uitlokkend werken, primair behandeld dienen te worden door het stopzetten van de contacten en van de inname. Van groot belang is dat de patiënt in optimale conditie wordt gebracht. De inbreng en de medewerking van de patiënt zelf dient niet vergeten te worden.

De zogenaamde infantiele spasmen bij kinderen met veelal ernstige EEG-afwijkingen, soms als hypsarythmie imponerend, worden vaak met ACTH behandeld met sterk wisselende en vaak voorbijgaande resultaten. De behandeling is vaak teleurstellend. Wat de anti-epileptica betreft wordt meestal gezocht in de groep van diazepam, clonazepam en nitrazepam. Vanzelfsprekend dienen subdurale hygromen en hematomen uitgesloten of chirurgisch behandeld te worden. De behandeling van pasgeborenen en zeer jeugdigen met anatomische

afwijkingen van het cerebrum zoals lissencephalie, porencephalie en polymicrogyrie is teleurstellend. Bij pasgeborenen en babies is na de eerste biochemische screening een onschuldige proefbehandeling met pyridoxine te overwegen, terwijl het verdere onderzoek voortgezet wordt. Een vroegtijdige behandeling kan ernstige afwijkingen voorkomen (Waldinger en Berg, 1963). Hetzelfde geldt voor leucine sensible hypoglykemie. De correctie van de hypoglykemie is primair, de oorzaak kan rustig iets later uitgezocht worden.

Terugkerend naar de anti-epileptica kunnen we stellen dat vrijwel alle bekende soorten wel geprobeerd zijn bij myoclonieën. De minst slechte en soms goede resultaten worden ongetwijfeld gezien bij gebruik van diazepam, nitrazepam en vooral clonazepam. Van diazepam wordt naast een sedatief, anxiolytisch en centraal anticonvulsief effect ook een werking op het myelum aangenomen. (Zbinden en Randall, 1967). Vaker kan een tolerantie optreden. Het lijkt weinig zinvol in dit kader alle andere anti-epileptica te noemen. Zeker in therapieresistente gevallen van myoclonieën, gepaard gaande met epilepsie zal men vele proberen, al of niet in combinatie. Het betreft hier vooral gevallen van myoclonusepilepsie. Sporadisch wordt in de literatuur melding gemaakt, zoals we later in het hoofdstuk zullen zien, van meestal voorbijgaande gunstige reacties op behandeling met L-5-hydroxytryptofaan (L-5-HTP), terwijl hetzelfde gesteld kan worden wat betreft de behandeling met methysergide. In het kader van de behandeling van infantiele spasmen, maar ook voor vele andere zeer therapieresistente myoclonieën, dient zeker gedacht te worden aan behandeling met ACTH of corticosteroiden. De doseringen zijn hoog b.v. 20-120 E ACTH per dag intramusculair gedurende enkele weken of prednison tot 50 à 60 mg per dag. Voor kinderen worden de doseringen opgegeven als 5 E ACTH per 24 uur per kg lichaamsgewicht terwijl voor prednison 2 tot 5 mg genoemd wordt. De werking van deze middelen is nog onduidelijk. Mogelijk is er verband met veranderingen in cerebrale bloeddorstrooming of met veranderingen in electrolytverhoudingen intra- en extracellulair (Myers, 1975). De bijwerkingen kunnen bijzonder ernstig zijn. Wij noemen: hyperglykemie, toegenomen gevoeligheid voor infecties, hypertensie, myopathie, peptische ulcera, psychosen, hypokaliemische alkalose, osteoporose en huidveranderingen. Soms zijn deze bijwerkingen te verminderen of te voorkomen door alternerend om de dag toedienen. Soms heeft ACTH een beter effect dan de corticosteroiden.

Meerdere malen zagen wij bij behandeling van myoclonusepilepsie en ernstige vormen van myoclonische epilepsie een gunstig effect van een druppelinfuus met lidocaine van 1 tot 5 mg per kg per 24 uur,

terwijl anderzijds bekend is dat sommige soorten myoclonieën (zie hoofdstuk over spinale myoclonieën) verdwijnen bij infiltratie van het motorisch prikkelpunt met novocaine. Het lidocaine infuus wordt gecombineerd of gevolgd door behandeling met anti-epileptica waarbij clonazepam veelal het gunstigst werkt. Al langere tijd is bekend dat wederom het clonazepam een zeer gunstig effect heeft bij myoclonieën ten gevolge van een methylbromide-intoxicatie terwijl ook de postanoxische actiemyoclonieën gunstig op dit medicament reageren. Wij komen hierop nader terug. Naar onze beperkte ervaring reageren ook de skeletspiermyoclonieën op clonazepam terwijl we tevens een gunstig effect zagen van dit middel bij palatummyoclonieën optredend bij een patiënt lijdende aan een pseudoxantoma elasticum. Direct na stoppen van de clonazepam traden de myoclonieën in het palatum weer onverminderd op.

Boeiend zijn de studies over de behandeling met L-dopa en antagogenisten en L-5-HTP en antagogenisten. Vooral Lhermitte en medewerkers publiceerden over het effect hiervan op de postanoxische actiemyoclonieën (Lhermitte en medewerkers, 1971, 1972). In deze studies bleken succesvol: Hoge doseringen diazepam waarmee vaak een direct effect gezien werd (tot 50 mg per dag), phenobarbital 400 mg per dag, carbamazepine 1.000 mg per dag, alcohol, L-5-HTP in doseringen van enkele honderden tot duizend mg per dag intraveneus, waarbij als bijwerkingen hypotensie en gastro-intestinale bezwaren gezien werden, L-dopa 1.500 tot 2.000 mg per dag oraal en MAO-remmers (iproniazide 100 mg per dag). Enkele middelen hadden geen effect: sulpiride (dogmatil R) tot 1.400 mg per dag, alphanemethyldopa 750 mg per dag en artane R 10 mg per dag. Een verslechtering werd gezien van haloperidol tot 3 mg per dag, methysergide 8 mg per dag, dihydro-ergotamine 1,5 mg per dag, levomepromazine 75 mg per dag en chloorpromazine 20 mg per dag. Een gunstig effect met diazepam 3dd 5 tot 10 mg, aangevuld met lage doseringen phenobarbital werd beschreven door Rosen en medewerkers (1969). Gelet op dit effect van diazepam was het te verwachten dat clonazepam 5 tot 10 mg per dag ook een gunstig effect zou hebben, zoals aangetoond werd door Boudouresques en medewerkers in 1971 en Goldberg en Dorman in 1976. Deze laatste auteurs wijzen er evenals Wise en medewerkers (1972) op dat de benzodiazepines de turnover van serotonine verminderen. Mogelijk is hier dus een gedeeltelijke verklaring voor de gunstige effecten van zowel L-5-HTP als clonazepam. We willen vervolgens de studies noemen van Van Woert en Sethy (1975) en van Van Woert en medewerkers (1977). Zij toonden aan dat met name bij postanoxische actiemyoclonieën ook

na jarenlange behandeling met L-5-HTP, gecombineerd met carbidopa, het gunstige effect bleef bestaan. De doseringen waren 400 tot 2 000 mg L-5 HTP per dag per os en 100 tot 300 mg per os per dag carbidopa. In deze gevallen reageerden ook de klinisch-epileptische verschijnselen gunstig op deze behandeling. Zij vermeldden tevens dat een patient lijdende aan een progressieve myoclonusepilepsie tijdelijk (1 jaar) gunstig reageerde op deze medicaties, terwijl essentiële myoclonieën nauwelijks veranderden. De frequent optredende bijwerkingen van misselijkheid, braken en diarree nemen meestal na enkele weken spontaan af. Zij treden minder op wanneer alvorens te beginnen met L-5-HTP enkele dagen carbidopa gegeven wordt. Er was een intensieve controle op veranderingen van het bloedbeeld en van bloedchemische waarden. De enige verandering die gezien werd was een verlaging van cholesterol. De auteurs slaagden er ook in aan te tonen dat de waarden voor 5-HIAA in liquor en urine voor de behandeling laag waren evenals de HVA-waarden in de liquor. Bij behandeling steeg de 5-HIAA terwijl de HVA nauwelijks veranderde, mogelijk zelfs iets afnam. Het geven van carbidopa alleen had geen effect, terwijl ook behandeling met L-tryptofaan tot 6 000 mg per dag geen effect had. De waarschijnlijke verklaring hiervoor is dat het enzym tryptofaan-5-hydroxylase gebonden als het is aan serotoninerge neuronen niet meer kan functioneren door degeneratie van deze neuronen waardoor geen omzetting via L-5-HTP tot serotonine kan plaatsvinden. Het decarboxylerende enzym noodzakelijk voor de omzetting van 5-HTP in serotonine is niet gebonden aan deze neuronen (Kuhar en medewerkers, 1971, Corrodi en medewerkers, 1967, Moir en Eccleston, 1968).

De auteurs onderzochten ook het effect van methysergide, welk middel enerzijds als serotonine-antagonist werkt (Cyermek, 1966) anderzijds een stimulerend effect op serotoninereceptoren centraal zou hebben (Martin en Eades, 1970). Zij vonden in een enkel geval bij hoge doseringen een verbetering, mogelijk ligt het probleem hier vooral in de als belemmerend werkende bloedhersenbarriere (Doepfner, 1962).

In dezelfde studie worden nog enkele andere farmaca nagegaan. Een intraveneuze injectie van 1 mg physostigmine voerend tot een toename van acetylcholine cerebraal deed de myoclonieën toenemen, op welk effect trihexyphenidyl HCL (artane R) geen invloed kon uitoefenen. Volgens de auteurs hadden chloordiazepoxide en diazepam alleen effect voor zover deze middelen een sederende werking hadden.

Vermeldenswaard zijn verder nog hun ervaringen in de behandeling met L-dopa. Wanneer lage doses gegeven werden (500 tot 750 mg

per dag, aangevuld met 50 tot 75 mg carbidopa) werd een gunstig effect gezien, terwijl bij hoge doseringen tot 2.000 mg per dag en 100 mg carbidopa een ongunstig effect optrad. Wij komen hierop later terug.

De gunstige werking van L-5-HTP in gevallen van postanoxische actiemyoclonieën, waarbij lage waarden voor 5-HIAA in de liquor gevonden werden, alvorens de behandeling te beginnen wordt ook genoemd door Guilleminault en medewerkers (1973), Chadwick en medewerkers (1975) en de Léan en medewerkers (1976). De laatstgenoemde auteurs zagen ook een gunstig effect hoewel in mindere mate van toediening van 10 g L-tryptofaan per os per dag.

Ook deze auteurs onderzochten het effect van methysergide in doseringen van 6-12 mg per os per dag en zagen bij lage doseringen soms een voorbijgaand gunstig effect, doch meestal werden de myoclonieën verergerd. Zij spreken over een mogelijke voorbijgaande receptorstimulatie. Steeds werd bij behandeling met L-tryptofaan of L-5-HTP een aanzienlijke verhoging van de 5-HIAA in de liquor gezien in de orde van 2 tot 5 maal de waarden die gemeten werden voor de toediening. Het is onduidelijk in de gevallen beschreven door de Léan en medewerkers (1976) waarom L-tryptofaan een gunstig effect heeft terwijl behandeling met parachlorophenylalanine, een tryptofaanhydroxylaseremmer geen veranderingen wat betreft de myoclonieën teweeg bracht. Men zou een toename van de verschijnselen verwachten. Ook in deze studie bleken MAO-remmers weer een gunstig effect te hebben, hetgeen wel te verklaren is door de stijging van de serotoninespiegels in de liquor door het blokkeren van de afbraak. Een voorbijgaand gunstig effect werd hier wederom gezien van methysergide bij een dosering van 6 mg per dag terwijl bij stijgen tot 12 mg een toename van de myoclonieën gezien werd. We vermeldden eerder reeds dat ook Van Woert en Sethy (1975) een gunstig effect zagen terwijl ook Bedard en Bouchart (1974) tot deze waarneming kwamen. Daar tegenover staan de ongunstige effecten beschreven door Lhermitte en medewerkers (1971, 1972) en Romero en medewerkers (1975). De Léan (1976) is van mening dat lage doseringen methysergide mogelijk niet als serotonineblokker doch als stimulator van de receptoren werken. Een manier van reageren die volgens hem frequenter gezien wordt bij receptorblokkerende middelen die een stimulerend effect zouden hebben wanneer ze gegeven worden in zeer lage doseringen. Tenslotte deed ook De Léan (1976) weer de waarneming dat vrij hoge doseringen L-dopa een ongunstig effect op myoclonieën van deze soort hadden, een effect waarop ook reeds Van Woert en Sethy (1975) wezen, terwijl daarentegen van lage doseringen L-dopa gunstige

effecten beschreven worden door Lhermitte en medewerkers (1971, 1972). Van Woert en Sethy (1975) en Minoli en Tredecì (1974). Volgens Bartholini en medewerkers (1968) zouden hoge doseringen van L-dopa een depletie van serotonine veroorzaken.

Tenslotte willen we in dit kader de studie van Growdom en medewerkers (1976) noemen. Ook zij gingen het effect na van L-5-HTP gecombineerd met carbidopa bij patiënten met postanoxische actiemyoclonieën en in enkele gevallen van myoclonusepilepsie.

De postanoxische actiemyoclonieën reageerden wederom gunstig terwijl de myoclonieën en epileptische verschijnselen bij de patiënt met myoclonusepilepsie toenamen. Behandeling met 8 mg methysergide per dag had in de gevallen van postanoxische actiemyoclonieën geen effect terwijl de myoclonusepilepsie verschijnselen in een geval duidelijk minder werden en in een ander geval tijdelijk minder werden.

Hoewel deze studies wel in een bepaalde richting wijzen blijven er nog veel problemen onopgelost. Het is zeker niet voldoende de serotonine te verhogen resp. te verlagen om myoclonieën te verminderen resp. te provoceren; zelfs binnen de vrij uniforme groep van de postanoxische actiemyoclonieën is er geen eenduidig reactietype, nog minder geldt dit voor de myoclonieën als geheel. Interessant in dit kader zijn ook de studies van Lints en Harvey (1969) en Tenen (1967). Hieruit blijkt dat in gevallen van serotoninedepletie binnen het centrale zenuwstelsel er een toename van de respons gevonden wordt bij als pijnlijk ervaren stimuli, terwijl bij patiënten met postanoxische actiemyoclonieën zeer frequent een hyperalgesie gevonden wordt, welke verdwijnt bij behandeling met L-5-HTP. Een relatie met het binnen de anatomie en neurofysiologie hoofdstukken beschreven niet-somatotopie afferente systeem lijkt niet ver gezocht. Bij het bespreken van de zogenaamde betablokkers komen we hierop nog nader terug. We willen eerst nog enkele studies noemen ter afsluiting van de bespreking van de serotonine-effecten. Het is tot dusver niet gelukt met parachlorophenylalanine, een tryptofaan-hydroxylaseremmer waardoor de synthese van serotonine geremd wordt myoclonieën te provoceren (Koe en Weissman, 1966; Cremata en Koe, 1968).

Anderzijds zijn er infantiele spasmen beschreven terwijl de serotonine spiegels verhoogd waren in het plasma (Coleman en medewerkers, 1971) terwijl tevens het optreden van infantiele spasmen bij kinderen met het Down-syndroom gezien werd, wanneer L-5-HTP 5-10 mg per kg per dag gegeven werd (Coleman, 1971). Ook konden dierexperimenteel myoclonieën geprovoceerd worden door hoge doseringen (300 mg per kg per 24 uur) L-5-HTP die weer verdwenen met methysergide (Klawans en medewerkers, 1973). Eenzelfde gunstig effect

van methysergide werd een enkele keer gezien bij Parkinsonpatiënten die behandeld met L-dopa myoclonieën kregen. Een eerste aanzet tot een oplossing vindt men mogelijk in de studie van Green en Grahame-Smith in 1974. In deze fraaie dierexperimentele studie werd gewerkt met de tryptophaanhydroxylaseremmer parachlorophenylalanine, de tyrosine-hydroxylaseremmer alphanethyl-paratyrosine, de MAO-remmer tranylcypromine en de dopamine beta-hydroxylaseremmer disulfiram en L-dopa en L-tryptophaan. Hieruit bleek dat de combinatie L-tryptophaan en een MAO-remmer een enorme hyperactiviteit veroorzaakte mits er normale dopaminespiegels waren. Bij voorbehandeling met alphanethyl-para-tyrosine waardoor de synthese van de dopamines geremd werd, ontstond geen hyperactiviteit. De noradrenalinestpiegels hadden hierop geen invloed. Wanneer na een voorbehandeling met alphanethyl-para-tyrosine aan de combinatie van tryptophaan en MAO-remmer ook nog L-dopa toegevoegd werd ontstond er wederom wel hyperactiviteit. Blijkbaar verhindert een lage concentratie van dopamines dat de serotonine effect kan bereiken. Blijkbaar zijn de serotoninerge neuronen voor hun functie afhankelijk van dopaminerge neuronen.

Reeds enkele malen wezen we op het gunstig effect van clonazepam, welk middel ook gunstig werkt bij diverse vormen van myoclonus-epilepsie (Laitinen en Toivakka, 1973; Iivanainen, 1976). Wat betreft de behandeling met L-dopa moet zeker gewezen worden op terughoudendheid bij behandeling van kinderen. De ervaringen met dit middel bij kinderen zijn nog zeer beperkt. Zeker zijn er ongunstige invloeden op het zich ontwikkelende genitale apparaat (Korten en medewerkers, 1973). Over effecten van het nieuwe middel bromocryptine is wat betreft de myoclonieën nog niets bekend.

Zoals verwacht kan worden zijn ook de gamma-amino-boterzuurpreparaten gebruikt. Vooral bij myoclonieën die door bewegingen uitgelokt worden zoals actie- en intentiemyoclonieën, al of niet in combinatie met klinisch epileptische verschijnselen is een proefbehandeling met 4-beta-phenyl- gamma-amino-boterzuur (lioresal R) te overwegen. Dit middel zou een inhiberende invloed hebben op de gammaefferenten, mogelijk door de gelijkenis met gamma-amino-boterzuur (Rosèn en medewerkers, 1977 en Knudsson en medewerkers, 1972). Veelal wordt dit middel gecombineerd met dipropylacetaat (depakine R) dat door inhibitie van gamma-amino-boterzuur transaminase een cerebrale gabaverhoging zou veroorzaken (Simler en medewerkers, 1968, Godin en medewerkers, 1969).

Goulon en medewerkers (1975) zagen bij methylbromide-intoxicaties een gunstig effect van lioresal R en clonazepam terwijl L-5-HTP

geen of nauwelijks effect had. Deze gegevens stemmen wel met onze ervaringen overeen, hoewel wij over L-5-HTP gunstiger denken. In de literatuur is men het zeker nog niet eens over de werking van propranolol en andere betablokkers. Het bestaan van betareceptoren binnen het centrale zenuwstelsel wordt bestreden. Volgens meerdere auteurs (Sinn, 1974; Estler en Ammon, 1970; Greenblatt, 1975; Greeff en Wagner, 1966; Brunner, 1968 en 1976; Hutchins en Rogers, 1970; Koella, 1976; Orzack en Branconnier, 1973) is het bestaan van deze receptoren toch wel zeer aannemelijk. Hoewel de auteurs er meestal tevens op wijzen dat de betablokkers vooral invloed hebben op de perifere vegetatieve symptomen van angst worden ook centrale invloeden genoemd (Turner, 1976; Turner en Ogle, 1974; Tyrer en Lader, 1973 en 1974).

Middelen als propranolol verlengen het interval tussen een stimulus van emotionele aard en de reactie, verlagen de amplitudo en verminderen de duur hiervan (Floru, 1977). Voor een zeer uitgebreide literatuurstudie en uitvoerige literatuurverwijzingen willen wij verwijzen naar het artikel van de bovengenoemde Floru. Behandeling met deze betablokkers en vooral met propranolol lijkt ons vooral in aanmerking te komen bij de onder invloed van emoties hinderlijk toenemende myoclonieën met als belangrijkste groep de essentiële myoclonieën. De dosering per dag is 100 tot 200 mg. Grote voorzichtigheid is geboden bij lijdende aan asthma of chronische bronchitis. Zeker alvorens stereotactische ingrepen te overwegen, lijkt een poging met propranolol al of niet in combinatie met benzodiazepines in aanmerking te komen. Fowler (1976) zag een bijzonder gunstig effect van propranolol bij zeer jeugdige kinderen lijdende aan de myoclonische encephalopathie van Kinsbourne. De dosering was 3 tot 10 mg per kg per 24 uur. Het middel werd beproefd nadat behandeling met ACTH en prednison geen effect had gehad.

Tenslotte willen wij kort ingaan op een boeiend doch zeer verwarrend onderdeel van de therapie en wel de neurochirurgische.

Naast goede resultaten van de een staan teleurstellende ervaringen van de andere auteur. Zeker hier geldt dat grondige diagnostiek verricht dient te zijn alvorens een operatie overwogen mag worden. Een groot probleem bij het bestuderen van de hierop betrekking hebbende literatuur werd wel gevormd door de steeds wisselende benamingen van thalamuskernen terwijl de exacte localisatie van de laesie vaak niet precies is aan te geven. Vaak worden aangrenzende structuren beïnvloed of beschadigd. Hassler (1968) beschrijft goede resultaten bij coagulatie van het posterobasale deel van de ventro-

laterale thalamuskern bij postanoxische actiemyoclonieën en essentiële myoclonieën. Daarentegen stelt Denny Brown (1962) dat vernietiging van het meer orale deel van de ventrolaterale thalamuskern net aanleiding geeft tot myoclonieën, terwijl Milhorat (1967) myoclonieën zag ontstaan bij primaten bij vernietiging van de thalamische zogenaamde „mid-line” kernen, terwijl laesies van de laterale thalamusarealen juist geen myoclonieën provokeerden, doch zelfs myoclonieën eerder ontstaan door mediale thalamusbeschadigingen, deed verdwijnen (Milhorat, 1967 en Milhorat en medewerkers 1966).

Lhermitte en medewerkers (1971) slaagden erin bij een patiënt met postanoxische actiemyoclonieën aan te tonen dat de ventrolaterale thalamuskern niet functioneerde als gangmaker voor de myoclonieën. Destructie van deze kern had geen effect op de myoclonieën.

Dieckmann en Hassler (1972) daarentegen bereikten goede resultaten bij coaguleren van het posterioorgedeelte van de nucleus ventralis lateralis thalami bij essentiële myoclonieën. De cerebellaire invloeden zouden nu niet meer via de cortex cerebri en pyramidebanen de alphamotorische voorhoorncellen kunnen bereiken. Als tweede, mogelijke verklaring, noemen zij het weer in balans brengen van onvoldoende gehinbeerde activiteit uit stamarealen, doordat een laesie van de n. ventralis lateralis thalami zou voeren tot een vermindering van de tonische fusimotore activiteit, leidend tot een afname van tonische facilitatie van alphamotorische voorhoorncellen. Dit laatste wordt ondersteund door de onderzoekingen van Lieberman en medewerkers (1974).

Als afsluiting van dit hoofdstuk willen wij trachten, gelet op de indeling van hoofdstuk III, in enigszins schematische vorm per categorie de mogelijke therapie aan te geven. Nogmaals willen we uitdrukkelijk stellen dat de diagnostiek primair is en dat aan de meer specifieke therapie een algemene dient vooraf te gaan. Ruime aandacht dient besteed te worden aan correctie van biochemische afwijkingen. Zeer kritisch onderzoek dient verricht te worden naar gebruikte farmaca, gezocht dient te worden naar intoxicaties. Voor alle vormen geldt dat psychosociale behandeling en begeleiding van essentieel belang is.

Groep I. De myoclonus epilepsie.

Hoewel de therapieresultaten vaak teleurstellend zijn komen vrijwel alle bekende anti-epileptica in aanmerking. De voorkeur gaat duidelijk uit naar de benzodiazepinegroep waarbij clonazepam de primaire keuze dient te zijn. Een poging met ACTH of corticosteroiden is hier zeker aangewezen. Een infuus met licocaine is te proberen. Een proefbehandeling met pyridoxine is onschuldig en kan enorme consequenties

hebben. Ook binnen deze groep kan zeker gedacht worden aan behandeling met dipropylacetaat (depakine R), L-dopa of L-5-HTP. Mede gezien de zeer slechte prognose en de grote mate van invaliditeit lijkt hier zeker nog indicatie te zijn voor stereotactische ingrepen. Groep II. De myoclonische epilepsievormen.

Het normale arsenaal anti-epileptica staat ter beschikking. Wederom vooral in combinatie met benzodiazepines worden goede resultaten bereikt. Zeker bij deze vorm moet tevens gedacht worden aan het gebruik van milde anxiolytica terwijl tevens aandacht besteed moet worden aan psychosociale begeleiding.

Groep III. De epilepsia partialis continua.

Wat betreft deze groep kan hetzelfde gesteld worden als bij II, daarnaast komt bij uitzondering een cortex-excisie in aanmerking.

Groep IV. De subacute scleroserende panencephalitis.

Tot dusver is er geen adequate behandeling mogelijk. Anti-epileptica kunnen geprobeerd worden. Een proefbehandeling met haloperidol is te overwegen. Daarnaast zijn vele anti-virale medicamenten beproefd, gezien het verband met een mazeleninfectie. Wij noemen hier amantadine, 5-bromo-2-deoxyuridine (Hoffman en medewerkers, 1965; Haslam en medewerkers, 1967; Robb en Waters, 1970; Cutler en medewerkers 1967; Freeman 1969; Wear en Rapp, 1971; Freeman, 1968; geciteerd uit Myers, 1975).

Groep V. De myoclonische encephalopathie van Kinsbourne of infantiele polymyoclonus. Primair is het onderliggend lijden op te sporen en te behandelen (neuroblastomen en carcinomen). Deze vorm reageert veelal zeer gunstig op ACTH gedurende enkele weken of prednison met uitsluitende doseringen op geleide van het klinische beeld. Zoals we boven gezien hebben is hier ook een plaats voor propranolol.

Groep VI. De postanoxische actiemyoclonieën.

In het eerste deel van dit hoofdstuk zijn we hierop uitgebreid ingegaan. Samenvattend kan gesteld worden dat de beste resultaten bereikt worden met middelen die de serotoninespiegels verhogen waarbij vooral gedacht moet worden aan L-5-HTP in combinatie met een dopadecarboxylaseremmer. Een ander middel met gunstig effect is wederom het clonazepam.

Groep VII. De essentiële, meestal familiale myoclonieën.

Wanneer medicamenteuze behandeling gewenst is, lijkt een poging met propranolol te overwegen zoals boven aangetoond. Onze ervaringen zijn wisselend. Naast goede worden ook zeer matige tot slechte resultaten geregistreerd. Voor deze groep moet verder gedacht worden aan de benzodiazepines, L-dopa en lioresal R. Verder zijn de bij de ziekte van Parkinson gebruikelijke parasymphatholytica te

proberen. Enkele van onze gevallen reageerden niet op L-dopa, soms namen de myoclonieën zelfs toe. Met betrekkelijk mild werkende neuroleptica als perazine (taxilan R) werd dan soms wel resultaat bereikt. Wij hebben de indruk dat het soms niet zo zeer om een specifiek effect van een middel gaat doch dat de psychotrope werking op de voorgrond treedt in de zin van anxiolyse en lichte sedatie. Mogelijk is dit ook de verklaring voor het vaak gunstig reageren op alcohol. In het hoofdstuk over de essentiële myoclonieën zijn we reeds vrij uitvoerig ingegaan op het belang van de psychosociale begeleiding. Het lijkt ons essentieel te proberen inzicht te krijgen in de zin en betekenis van essentiële myoclonieën.

Groep VIII. De inslaap- en nachtelijke myoclonieën. Deze groep is moeilijk behandelbaar. De voorkeur gaat op dit moment uit naar de benzodiazepines en lioresal R. Verder komen de middelen zoals in de vorige groep beschreven in aanmerking. Behandeling met anti-epileptica is tot dusver weinig succesvol. Guilleminault en medewerkers (1976) wezen erop dat tricyclische antidepressiva vaak op deze myoclonieën een sterk provocerend effect hadden.

Groep IX. De myoclonieën met olivahypertrofie.

Het enige middel dat volgens onze ervaring succesvol kan zijn is clonazepam.

Groep X. De spinale myoclonieën.

Zoals bekend uit het hoofdstuk over deze vorm betreft het een zeer heterogene groep. Zo érgens, dan is wel hier de therapie afhankelijk van de diagnostiek.

Groep XI. De voorlopige restgroep.

Zeker voorlopig is de hierboven aangegeven algemene behandeling het meest zinvol.

SAMENVATTING

In hoofdstuk I wordt geschetst op grond van welke overwegingen we tot deze studie over myoclonieën gekomen zijn en wordt tevens uiteengezet hoeveel vraagstukken er over dit onderwerp nog onopgelost zijn. Tevens worden de titel en de indeling van het proefschrift aan een kritische beschouwing onderworpen. Als onderwerp van studie hebben we gekozen voor die myoclonieën, welke klinisch en electroencephalografisch niet gepaard gaan met epileptische fenomenen in de gebruikelijke betekenis. Alleen in zover de zogenaamde epileptische myoclonieën van belang waren voor indeling, anatomische en neurofysiologische beschouwingen (hoofdstuk III, IV en V) zijn deze vormen bestudeerd en opgenomen in deze studie. Na de meer speciele hoofdstukken VI t/m IX volgen weer algemene hoofdstukken over een onderzoek-schema en therapie.

Hoofdstuk II omvat een aantal begripsomschrijvingen. Onder myoclonieën verstaan we: herhaaldelijk optredende, onwillekeurige, snelle abrupte, kortdurende contracties van een gedeelte van een dwarsgestreepte spier, een dwarsgestreepte spier of groep dwarsgestreepte spieren. Aandacht wordt verder besteed aan het onderscheid met tremoren, chorea, tics en fasciculaties.

Hoofdstuk III geeft de indelingen weer zoals die in de literatuur werden aangetroffen (Krebs, 1952; Gastaut en Rémond, 1952; Gastaut, 1968; Denny Brown, 1956; Weingarten, 1957; Aigner en Mulder, 1960; Halliday, 1967; Bonduelle, 1968; Bodechtel, 1974; Swanson en medewerkers, 1962; Kinsbourne en Rosenfield, 1975).

Het hoofdstuk besluit met het voorstel tot een indeling, rekening houdende met zoveel mogelijk variabelen en met overname van die factoren die ons in de genoemde indelingen als bijzonder waardevol voorkwamen. We onderscheiden:

Groep I. De myoclonusepilepsieën en verwante ziektebeelden.

Groep II. De myoclonische epilepsievormen.

Groep III. De epilepsia partialis continua.

Groep IV. De bij de subacute scleroserende panencephalopathie van Van Bogaert optredende myoclonieën.

Groep V. Myoclonieën bij aandoeningen van het cerebellaire systeem met uitzondering van de palatum- en skeletspiermyoclonieën.

Groep VI. De postanoxische actiemyoclonieën.

Groep VII. De essentiële, meestal familiale myoclonieën.

Groep VIII. De inslaap- en nachtelijke myoclonieën.

Groep IX. De myoclonieën met olivahypertrofie, waartoe de palatum-myoclonieën en de skeletspiermyoclonieën behoren.

Groep X. De spinale myoclonieën.

Groep XI. De restgroep waartoe vooral myoclonieën op basis van metabole en toxische oorzaken gerekend worden.

Hoofdstuk IV, handelend over de anatomische beschouwingen, geeft een schets van de kern- en baansystemen, die ons van belang lijken voor de myoclonieën. Uitgaande van de *nucleus reticularis gigantocellularis* en de *nucleus reticularis pontis caudalis* en *oralis* worden de afferente en efferente systemen nagegaan. Ruim aandacht wordt besteed aan de spino-bulbo-spinale reflexboog. De reeds lang bekende zogenaamde driehoek van Guillain en Mollaret wordt beschreven, waarbij bijzondere aandacht uitging, enerzijds naar de verbinding van dit systeem met de *formatio reticularis* kernen en anderzijds naar de directe dentato-olivaire verbindingen. Vrij uitvoerig wordt ingegaan op de afferente en efferente verbindingen van de *oliva inferior* en de cerebellaire afferente en efferente baansystemen. Tenslotte worden een aantal thalamusarealen kort beschreven, voor zover deze van belang zijn voor myoclonieën.

Hoofdstuk V bevat de neurofysiologische beschouwingen. We hebben trachten aan te tonen dat de myoclonieën in een functionele relatie staan tot de in hoofdstuk IV genoemde *formatio reticularis* arealen op medullair- en pons niveau met hun spinale verbindingen. Op een spino-bulbo-spinaal systeem zijn een aantal andere systemen gesuperponeerd, hetzij met, hetzij zonder duidelijke somatotopie. We noemen hier als afdalende systemen de *tractus corticospinalis*, waarbinnen wel en de corticoreticulaire baansystemen, waarbinnen geen somatotopie te herkennen is. Een nauwkeurig somatotop opstijgend systeem wordt gevormd door de *lemniscus medialis* en de *nucleus ventralis posterolateralis thalami*, terwijl het niet somatotopie systeem gebruik maakt van de niet specifieke thalamusarealen. Naast de thalamocorticale circuits zijn cerebellaire circuits van belang met beïnvloeding van de *formatio reticularis* kernen, hetzij via *brachium conjunctivum*, *nucleus ruber*, *nucleus ventralis lateralis* en *cortex*, hetzij via de *nucleus fastigii*. In dit hoofdstuk is ook een verklaring gegeven voor de sterke

voorkeur van palatummyoclonieën voor palatum-, larynx- en pharynx-musculatuur. We besloten met: „Dat er velerlei soorten myoclonieën kunnen ontstaan is gezien de uitgebreide suprabulbaire systemen wel te verwachten. Afhankelijk van de laesies zullen er verstoringen van een grondritme plaats hebben, zal de uitbreiding anders zijn, zal de bijkomende neurologie variëren en zal de beïnvloedbaarheid wisselen. Dat er tenslotte spinale myoclonieën bestaan, wekt geen verwondering; door verstoringen van de balans van op de spinale neuronen gesuperponeerde systemen ontstaan per slot van rekening alle myoclonieën.

Hoofdstuk VI bestaat uit drie delen. In de inleiding worden de karakteristika van de essentiële, meestal familiale myoclonieën geschetst nadat eerst de oorspronkelijke beschrijving van de paramyoclonus multiplex door Friedreich in 1881 weergegeven is. Aan de in de literatuur gegeven criteria voegden we er een aantal toe. Het ziektebeeld wordt vergeleken met de essentiële tremor.

Uitvoerig wordt ingegaan op de persoonlijkheidsstructuur van lijders aan essentiële myoclonieën. Aansluitend wordt getracht meer inzicht te krijgen in het fenomeen van de myoclonieën door ze te plaatsen in het kader van een existentieel antropologische beschouwing.

Het tweede gedeelte is een herpublicatie van een in het tijdschrift *Brain* (1974) verschenen artikel. Het betreft een uitgebreid onderzoek van een familie met essentiële myoclonieën en met essentiële tremoren. De familie adstrueert niet alleen dat tussen houdings- en actietremoren enerzijds en houdings- en actiemyoclonieën anderzijds een geleidelijke overgang bestaat, maar wellicht ook dat beide varianten zijn van eenzelfde genetische dispositie. De myoclonieën en tremoren zijn electromyografisch vastgelegd.

Het derde deel van dit hoofdstuk is een beschrijving van waarnemingen gedaan bij een patiënt met essentiële myoclonieën. Uitvoerig wordt ingegaan op de anamnese en de resultaten van de behandeling, die bestond uit farmacotherapie en psychosociale begeleiding.

Hoofdstuk VII is vooral een literatuurstudie over de palatummyoclonieën, welke soort het meest uitgebreid onderzocht is. Na een historisch overzicht wordt de kliniek besproken met aandacht voor ritme, frequentie, localisatie, de uitgesproken onbeïnvloedbaarheid, de leeftijd van optreden en de aetiologie. De pathologisch-anatomische afwijkingen worden vermeld. Uitgebreid wordt ingegaan op een aantal gevallen uit de literatuur, die tot dusver steeds tot de palatummyoclonieën werden gerekend, doch die een bijzondere plaats innamen door het ontbreken van de voor deze vorm typische afwijkingen bij patho-

logisch-anatomisch onderzoek. Wij toonden aan dat deze myoclonieën te rekenen zijn tot de spinale vormen. Tenslotte wordt een mogelijke verklaring gegeven voor het aanwezig zijn van oliva-hypertrofie zonder dat palatummyoclonieën gezien worden.

Hoofdstuk VIII handelt over de skeletspiermyoclonieën en bestaat uit vier delen:

A. In de inleiding worden de kenmerken van de met de palatummyoclonieën verwante skeletspiermyoclonieën gegeven.

B. Beschrijvingen van een drietal patiënten. Van de eerste patiënt zijn pathologisch-anatomische gegevens bekend.

Het betreft een bejaarde man die in aansluiting aan een ernstig schedeltrauma skeletspiermyoclonieën ging vertonen. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek werden naast een uitgebreide laesie in de thalamus, morfologische en enzymhistochemische afwijkingen gevonden in de laterale gedeelten van de olijven. In dit deel zijn een aantal foto's van de olijven opgenomen, waaruit blijkt dat er een verarming van de neuronenpopulatie is opgetreden naast veranderingen in de demyelinisatiegraad. Zeer opvallend was bovendien het verdwijnen van de Nissl-substantie, terwijl op enzymhistochemisch niveau een aanzienlijk verminderde activiteit van de glucose-6-fosfaat dehydrogenase gevonden werd.

De tweede patiënt is een jongeman met myoclonieën in de rechter hand, bij wie op klinische en electromyografische gronden een klein infarct in het mesencephalon waarschijnlijk geacht werd.

De derde beschreven patiënte tenslotte is een jonge vrouw die in de loop van de laatste jaren driemaal een periode doormaakte waarin skeletspiermyoclonieën optraden. De bevindingen bij klinisch en electromyografisch onderzoek waren suspect voor aandoeningen in de medulla oblongata. Van de laatste twee patiënten zijn electromyografische registraties toegevoegd.

C. In het derde deel van dit hoofdstuk worden de in de literatuur aangetroffen casuïstische mededelingen betreffende skeletspiermyoclonieën gegeven, ingedeeld in een viertal subgroepen op basis van al of niet gecombineerd zijn met palatummyoclonieën en het al of niet bekend zijn van pathologisch-anatomische gegevens.

D. In het vierde deel van dit hoofdstuk worden de gegevens bediscussieerd. Uitdrukkelijk wordt gesteld dat in alle pathologisch-anatomisch geverifieerde gevallen van palatum- en/of skeletspiermyoclonieën olijfafwijkingen worden gevonden, doch dat met het aanwezig zijn van olijfafwijkingen niet aan alle voorwaarden voor het ontstaan van deze speciale soort myoclonieën voldaan is. Er wordt ingegaan op de

latentietijden tussen het ontstaan van de uitlokkende laesie en het zichtbaar worden van myoclonieën en het optreden van een olijf-hypertrofie. We zijn van mening dat bij voldoende uitgesproken transsynaptische degeneratie van de olijf er myoclonieën kunnen ontstaan en dat er geleidelijk dan tevens, eveneens als uiting van gestoorde functie een hypertrofie kan ontstaan, die op zichzelf niet de oorzaak is van de myoclonieën. Wij stellen tenslotte dat de formatio reticularis grotendeels intact dient te zijn.

Hoofdstuk IX behandelt de spinale myoclonieën. Dit hoofdstuk bestaat uit twee herpublicaties van eerder in het tijdschrift *Clinical Neurology and Neurosurgery* (1974, 1976) verschenen artikelen.

In het eerste gedeelte worden een zestal patiënten beschreven met een vrij benigne spinale spiertrofie, welke patiënten tevens spinale myoclonieën vertoonden. Daarnaast is een patiënt opgenomen met een neurogene facio-scapulo-peroneale atrofie, die eveneens spinale myoclonieën vertoonde. Van meerdere patiënten zijn electromyografische registraties vastgelegd. Vervolgens worden de in de literatuur aange troffen gevallen van spinale myoclonieën weergegeven en onderling vergeleken. Als hypothesen voor het ontstaan van de spinale myoclonieën worden aangevoerd:

1. vergroting van het motor-unit territorium door sprouting;
2. laedering van een aantal inhiberende interneuronen waardoor de alphamotoneuronen gemakkelijker tot ontlading komen;
3. een vermindering van de membraanpotentiaal van de alphamotoneuronen, als een resultaat van een gestoord celmetabolisme.

De waarde van de door ons beschreven spinale myoclonieën voor de neurologische praktijk is hierin gelegen dat in een aantal gevallen het mogelijk is op eenvoudige wijze te differentiëren tussen klinisch vaak nauwelijks van elkaar te onderscheiden myopathieën en spinale spieratrofieën.

In het tweede gedeelte worden een drietal patiënten aan de orde gesteld met spinale myoclonieën.

De eerste toont myoclonieën in enkele spieren van het linker been als gevolg van een gelocaliseerde myelitis of myelopathie op lumbaal niveau. De tweede had myoclonieën in de rechter arm als gevolg van een recidiverende extramedullaire cyste, terwijl de derde patiënt myoclonieën in enkele beenspieren vertoonde als gevolg van een spinale ischemie op lumbosacraal niveau, voerende tot een myelopathie. Wederom zijn enkele electromyografische registraties opgenomen. Wij hebben getracht alle tot dusver bekende spinale myoclo-

nieen te verzamelen en hebben deze ingedeeld in een vijftal subgroepen

- 1 myoclonieen na myelumtraumata,
- 2 myoclonieen bij intramedullaire myelumtumoren,
- 3 myoclonieen bij intra- of extramedullaire cysten,
- 4 myoclonieen bij radiculomyelitis en myelopathie,
- 5 myoclonieen bij aandoeningen van het alphamotoneuronsysteem

We hebben getracht voor elke groep de karakteristika te schetsen. Het hoofdstuk wordt besloten met het opnoemen van enkele hypothesen ter verklaring van het ontstaan van spinale myoclonieen: perifere of intraspinale sprouting, degeneratie van alphamotoneuronen of interneuronen, reductie van de dendrietboom, verandering van de membraanpotentiaal van de motoneuronen onder invloed van een gestoord celmetabolisme, een aandoening van het gammasysteem.

In hoofdstuk X wordt een voorstel gedaan voor het toekomstige, noodzakelijke klinische onderzoek van patienten met myoclonieen. Hoewel de kennis van de myoclonieen nog niet zodanig is, dat een fraai en steeds toepasbaar schema van onderzoek opgesteld kan worden, met het doorlopen waarvan het mogelijk zou zijn tot de correcte of meest waarschijnlijke diagnose te komen, is zo'n schema toch van belang om meer gedifferentieerde systematiek aan te brengen en om de literatuurgegevens beter indeelbaar te maken.

Een grote plaats wordt ingeruimd voor de anamnese met aandacht voor de beginleeftijd waarop de myoclonieen optreden. Anamnestic moet reeds getracht worden te komen tot de zo belangrijke topografische diagnose. Van groot belang is verder het nagaan van combinaties met epileptische manifestaties of met stilstand of achteruitgang van de psychomotore ontwikkeling. In de paragraaf over de anamnese worden verder een aantal farmaca en chemische middelen opgenoemd waardoor myoclonieen uitgelokt kunnen worden.

Naast de anamnese is een grondig volledig algemeen intern en herhaald neurologisch onderzoek van belang. De myoclonieen dienen zo nauwkeurig mogelijk beschreven te worden met aandacht voor localisatie, symmetrie, synchroniciteit en ritmiciteit, benevens de voorwaarden, waaronder ze optreden mede in verband met de stimulusgevoeligheid.

In de paragraaf over het aanvullend laboratoriumonderzoek worden een aantal bepalingen genoemd die ons inziens noodzakelijk zijn. Het neurofysiologisch onderzoek, inhoudende een electroencephalogram en een zo uitgebreid mogelijk electromyogram is zonder meer vereist.

Het rontgenologisch onderzoek is sterk afhankelijk van de soort van

myoclonieën. Herhaaldelijk zal cerebraal angiografisch onderzoek en luchtencephalografisch onderzoek noodzakelijk zijn naast CT-opnames en myelografie.

Tenslotte wordt kort ingegaan op de wenselijkheid van de biopsie van zenuw, spier, rectum, lever en eventueel cerebrum

In hoofdstuk XI worden aan de hand van de literatuurgegevens en de eigen ervaringen de therapeutische mogelijkheden nagegaan

Uitgebreid wordt ingegaan op beïnvloedingen van het dopaminerge en serotoninerge systeem. Uitdrukkelijk wordt gesteld dat gestreefd dient te worden naar een correctie van biochemisch vastgestelde afwijkingen. Van groot belang is dat de patient in optimale conditie wordt gebracht met ook aandacht voor de psychosociale begeleiding. Een farmacon dat bij velelei myoclonieën een gunstig effect kan hebben is het clonazepam. De mogelijke neurochirurgische ingrepen worden kort besproken. Het hoofdstuk besluit met het in enigszins schematische vorm per categorie, gelet op de indeling van hoofdstuk III, aangeven van de mogelijke therapie

Groep I. De voorkeur gaat uit naar behandeling met preparaten uit de benzodiazepinegroep, waarbij clonazepam de primaire keuze dient te zijn. Een poging met ACTH of corticosteroiden is aangewezen. Een behandeling met dipropylacetaat, L-dopa of L-5-HTP is te proberen. Mogelijk is binnen deze groep ook nog een indicatie voor stereotactische ingrepen.

Groep II. De algemeen gebruikelijke anti-epileptica staan ter beschikking. De benzodiazepines nemen een voorname plaats in

Groep III. Dezelfde mogelijkheden als in groep II, terwijl bij uitzondering mogelijk een corticale ingreep in aanmerking komt.

Groep IV. Een adequate behandeling is tot dusver niet mogelijk.

Anti-epileptica kunnen geprobeerd worden, een proefbehandeling met haloperidol is te overwegen.

Groep V. Primair is het onderliggend lijden op te sporen en te behandelen (neuroblastomen en carcinomen). Veelal is er een gunstige reactie op ACTH of corticosteroiden. Mogelijk is er ook nog plaats voor propranolol.

Groep VI. De beste resultaten worden bereikt met middelen die de serotoninespiegels verhogen, waarbij vooral gedacht moet worden aan L-5-HTP in combinatie met een dopadecarboxylaseremmer. Een ander middel met gunstig effect is clonazepam.

Groep VII. Een poging met propranolol is te overwegen. Daarnaast moet gedacht worden aan behandeling met benzodiazepines, L-dopa

en 4 beta-phenyl-gamma-aminoboterzuur. De psychosociale begeleiding is hier van essentieel belang.

Groep VIII. De therapeutische mogelijkheden zijn vrijwel gelijk aan de vorige groep. De reactie op behandeling is echter veelal minder.

Groep IX. Het enige middel dat volgens onze ervaring tot dusver succesvol is, is clonazepam.

Groep X. Zoals bekend uit het hoofdstuk over deze vorm betreft het een zeer heterogene groep. Zo érgens dan is wel hier de therapie afhankelijk van de diagnostiek.

Groep XI. Zeker voorlopig is de algemene behandeling in de zin van correctie van biochemische afwijkingen en kritisch nagaan van gebruikte farmaca of intoxicerende middelen hier primair.

In de hoofdstukken XII, XIII en XIV worden de samenvattingen in het Nederlands, Engels en Frans gegeven.

Hoofdstuk XV bevat tenslotte de literatuurverwijzingen.

SUMMARY

Chapter I outlines the considerations which have prompted this study on various types of myoclonus, and explains how many questions concerning this subject are still unsolved. It also presents a critical analysis of the title and the divisions of this thesis. Our study is confined to such types of myoclonus as are not clinically or electroencephalographically associated with epileptic phenomena in the conventional sense. Only to the extent that so-called epileptic types of myoclonus were of importance for the classification and the anatomical and neurophysiological arguments (chapters III, IV and V) were they included in this study. The more specific chapters VI through IX are followed by general chapters on a scheme of investigation, and therapy.

Chapter II presents a number of conceptual definitions. We define myoclonus as repeated, involuntary, abrupt, rapid, brief contractions of part of a striated muscle, an entire striated muscle or a group of striated muscles. The chapter also discusses differentiation from tremors, chorea, tics and fasciculations.

Chapter III discusses the various classifications found in the literature (Krebs 1952, Gastaut and Remond 1952, Gastaut 1968; Denny Brown 1956, Weingarten 1957, Aigner and Mulder 1960, Halliday 1967, Bonduelle 1968, Bodechtel 1974, Swanson et al. 1962, Kinsbourne and Rosenfield 1975). The chapter concludes with a proposal for a classification which accounts for as many variables as possible and adopts such factors of the abovementioned classifications as were thought to be particularly valuable. We distinguish

Group I Myoclonus epilepsies and related syndromes

Group II Myoclonic types of epilepsy

Group III Epilepsia partialis continua

Group IV Myoclonic seizures which occur in Van Bogaert's subacute sclerosing panencephalopathy

Group V Myoclonic seizures associated with affections of the cerebellar system, with the exception of palatal and skeletal muscle myoclonus

Group VI Postanoxic action myoclonus.

Group VII Essential, usually familial myoclonus

Group VIII Somnolent and nocturnal myoclonus

Group IX Myoclonus with olivary hypertrophy, including palatal and skeletal muscle myoclonus

Group X Spinal myoclonus

Group XI The residual group, which particularly comprises myoclonic seizures based on metabolic and toxic causes

Chapter IV, on anatomical considerations, outlines the nuclear and pathway systems which we consider to be important for myoclonus. Starting from the nucleus reticularis gigantocellularis and the nucleus reticularis pontis caudalis and oralis, the afferent and efferent systems are discussed. The spino-bulbar-spinal reflex receives ample attention. The long-known so-called triangle of Guillain and Mollaret is described, with special reference on the one hand to the connection between this system and the nuclei of the formatio reticularis, and on the other hand to the direct dentato-olivary connections. A fairly detailed account is given of the afferent and efferent connections of the inferior olive and the cerebellar afferent and efferent pathway systems. Finally, a brief description is given of a number of thalamic areas, so far as they are of importance for myoclonus.

Chapter V comprises the neurophysiological considerations. We have attempted to demonstrate that a functional relation exists between myoclonus and the areas of the formatio reticularis discussed in chapter IV, on the medullary and pontine level, with their spinal connections. Several other systems are superposed on a spino-bulbar-spinal system, either with or without distinct somatotopy. We mention as descending systems the corticospinal tract, with, and the corticoreticular pathway systems without identifiable somatotopy. An accurately somatotopically ascending system is made up of the medial lemniscus and the nucleus ventralis posterolateralis of the thalamus, whereas the non-somatotopic system makes use of the non-specific thalamic areas. Beside the thalamocortical circuits, cerebellar circuits are of importance in influencing the nuclei of the formatio reticularis, either via brachium conjunctivum, nucleus ruber, nucleus ventralis lateralis and cortex, or via the nucleus fastigii. This chapter also presents an explanation of the marked predilection of palatal myoclonus for the musculature of the palate, larynx and pharynx. We conclude with the statement „In view of the extensive suprabulbar systems it is to be expected that many different types of myoclonus can develop. Dependent on the lesions a baseline rhythm

will be disturbed, the extension will be different, the associated neurology will vary, and the susceptibility will be different. Finally, that spinal myoclonus exists is not surprising, after all, myoclonus of any type develops as a result of disturbances of the balance of systems superposed on the spinal neurons”

Chapter VI has three sections. In the introduction, an outline of Friedreich's original description (1881) of paramyoclonus multiplex is followed by a discussion of the characteristics of essential, usually familial myoclonus. We have added a few criteria to those listed in the literature. The syndrome is compared with that of essential tremor. A detailed discussion is devoted to the personality structure of patients with essential myoclonus. Next, an attempt is made to gain further insight into the phenomenon of myoclonus by placing it in the context of an existential anthropological discussion.

The second section is a republication of an article previously contributed to the journal *Brain* (1974). It concerns an exhaustive study of a family with essential myoclonus and with essential tremor. This family illustrates, not only that there is a gradual transition between static and action tremor on the one hand and static and action myoclonus on the other, but perhaps also that these are variants of the same genetic disposition. Myoclonus and tremors were electro-myographically registered.

The third section of this chapter describes observations made in a patient with essential myoclonus. A detailed account is given of the history and the results of treatment, which consisted of medication and psychosocial guidance.

Chapter VII is mainly a study of the literature on palatal myoclonus – the type most extensively studied. A historical review is followed by a discussion of the clinical features with special reference to rhythm, frequency, localization, the marked resistance to therapy, age of onset, and aetiology. The pathological anatomical changes are discussed. A detailed account is presented of a number of cases from the literature which have so far been included in the category of palatal myoclonus but have received special attention in view of the absence of the typical pathological anatomical findings which normally characterize this type. We have demonstrated that this type of myoclonus should be included among the spinal myoclonus types.

Finally, a possible explanation is given of the presence of olivary hypertrophy without palatal myoclonus.

Chapter VIII discusses skeletal muscle myoclonus and has four sections.

A. The introduction outlines the characteristics of skeletal muscle myoclonus, which is related to palatal myoclonus.

B. The next section presents descriptions of three patients. Pathological anatomical data are available on the first patient: an elderly man who developed skeletal muscle myoclonus after a severe head injury. Pathological anatomical examination revealed an extensive lesion in the thalamus as well as morphological and enzyme-histochemical changes in the lateral parts of the olives. Several photographs of the olives are presented, which show that the neuron population is reduced and that there are changes in the degree of demyelination. Another striking feature is disappearance of the Nissl substance, and enzyme-histochemical studies revealed significantly decreased activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase.

The second patient is a young male with myoclonus of the right hand, in whom a small infarct in the mesencephalon was considered likely in view of the clinical and electromyographic findings.

The third patient is a young female who, in recent years, experienced three episodes of skeletal muscle myoclonus. The clinical and electromyographic findings were suggestive of lesions in the medulla oblongata. Electromyographic records of the last two patients are added.

C. The third section of this chapter discusses the casuistic reports on skeletal muscle myoclonus in the literature, divided into four subgroups on the basis of combination or no combination with palatal myoclonus, and availability or non-availability of pathological anatomical findings.

D. The fourth section presents a general discussion of the data. It is stressed that olivary changes were found in all pathologically verified cases of palatal and/or skeletal muscle myoclonus, but that the presence of olivary changes as such does not fulfil all the criteria for the development of this type of myoclonus. This section also discusses the latent period between the development of the provoking lesion and the manifestation of myoclonus and olivary hypertrophy. We believe that, given sufficiently marked transsynaptic degeneration of the olive, myoclonus can develop; and that in such cases there may also be gradual development of hypertrophy as an expression of disturbed function (which hypertrophy as such is not the cause of the myoclonus). We finally maintain that the formatio reticularis should be largely intact.

Chapter IX discusses spinal myoclonus. This chapter is a republication

of two articles previously published in *Clinical Neurology and Neurosurgery* (1974, 1976).

The first section describes six patients with fairly benign spinal muscular atrophy, who also showed spinal myoclonus. In addition a patient is discussed with neurogenic facio-scapulo-peroneal atrophy, who likewise showed spinal myoclonus. Electromyographic data were registered for several patients. Next, cases of spinal myoclonus found in the literature are presented and compared. The following hypotheses on the pathogenesis of spinal myoclonus are discussed:

1. enlargement of the motor-unit territory due to sprouting;
2. lesions of a number of inhibitory interneurons, facilitating discharges of the alpha-motoneurons;
3. reduced membrane potential of the alpha-motoneurons resulting from disturbed cellular metabolism.

The value of the described types of spinal myoclonus for neurological practice lies in the fact that, in a number of cases, it is possible to differentiate simply between clinically hardly distinguishable myopathies and spinal muscular atrophies.

The second section presents three patients with spinal myoclonus. The first showed myoclonus in a few muscles of the left leg due to localized myelitis or myelopathy on a lumbar level. The second showed myoclonus in the right arm due to a recurrent extramedullary cyst. The third showed myoclonus in a few leg muscles due to spinal ischaemia on a lumbosacral level, giving rise to a myelopathy. A few electromyographic registrations are added. We attempted to collect all the types of spinal myoclonus so far identified, dividing them into five subgroups:

1. myoclonus after spinal cord lesions;
2. myoclonus associated with intramedullary cord tumours;
3. myoclonus associated with intramedullary or extramedullary cysts;
4. myoclonus associated with radiculomyelitis and myelopathy;
5. myoclonus associated with affections of the alpha-motoneuron system.

We have tried to outline the characteristic features of each group. The chapter concludes with a discussion of a number of hypotheses advanced to explain the development of spinal myoclonus: peripheral or intraspinal sprouting; degeneration of alpha-motoneurons or interneurons; reduction of the dendritic tree; changes of the membrane potential of the motoneurons in response to disorders of cellular metabolism; an affection of the gamma system.

Chapter X presents a proposal for future clinical examination of

patients with myoclonus. Although our knowledge of myoclonus is not yet such that a sound and ever-applicable scheme of investigation can be presented by which the correct or most probable diagnosis can always be established, yet such a scheme is of importance for more differentiated systematics and for better classifiability of the data in the literature.

Ample attention is given for the history, with special reference to the age of onset. The topographic diagnosis (which is very important) should if possible be established anamnestically. Another important point is determination of combinations, if any, with epileptic manifestations or with arrest or deterioration of psychomotor development. The section on the history also lists various pharmaceutical and chemical agents which can provoke or induce myoclonus.

Apart from the history, a careful and complete general internal and repeated neurological examination is of importance. The myoclonus should be described as accurately as possible, with special reference to localization, symmetry, synchronicity and rhythmic features as well as to conditions under which the contractions occur (also in relation to stimulus sensitivity).

The section on supplementary laboratory studies lists a number of determinations which in our opinion are indispensable.

A neurophysiological study, comprising an electroencephalogram and an extensive electromyogram, is likewise imperative.

Radiological examination largely depends on the type of myoclonus. Cerebral angiography and pneumoencephalography is often required in addition to CT projections and myelography.

Finally, a brief discussion is devoted to the desirability of taking a biopsy specimen from the nerve, muscle, rectum, liver and possibly the cerebrum.

Chapter XI outlines therapeutic possibilities on the basis of data from the literature and personal observations. Ways to influence the dopaminergic and serotonergic systems are discussed in detail. It is emphasized that efforts should be made to correct biochemically demonstrated defects. It is very important to optimize the patient's condition, with adequate attention also for psychosocial guidance. Clonazepam is an agent which can have a favourable effect on many types of myoclonus. Possible neurosurgical interventions are briefly discussed as well. The chapter concludes with a somewhat schematic outline of possible therapies per category, on the basis of the classification given in chapter III.

Group I. The preference is for medication with agents of the benzo-

diazepine group, among which clonazepam seems to be the agent of choice. An attempt with ACTH or corticosteroids is indicated. Treatment with dipropylacetate, 1-DOPA or 1-5-HTP can be tried. Within this group, there may also be indications for stereotactic surgery.

Group II. Conventional anti-epileptic agents are available. The benzodiazepine derivatives have a prominent position.

Group III. The same possibilities as in group II with, in exceptional cases, possible indications for a cortical operation.

Group IV. No adequate therapy has so far been possible, but anti-epileptic drugs can be tried; test doses of haloperidol can be considered.

Group V. The primary objective is to trace and treat the underlying disease (neuroblastomas and carcinomas). There is often a favourable response to ACTH or corticosteroids. Propanolol is another possibility.

Group VI. The best results are obtained with medications which enhance the serotonin levels; 1-5-HTP combined with a DOPA decarboxylase inhibitor is to be considered in particular. Clonazepam is a possible alternative.

Group VII. An attempt with propanolol may be considered. Other possibilities are treatment with benzodiazepine derivatives, 1-DOPA and 4-beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid. Psychosocial guidance is of essential importance in this group.

Group VIII. The therapeutic possibilities are virtually the same as in group VII, but the response to treatment is usually less favourable.

Group IX. In our experience, clonazepam is the only agent so far used successfully.

Group X. As pointed out in the chapter on this type of myoclonus, this is a very heterogeneous group. If anywhere, it is in this group that therapy is dependent on diagnosis.

Group XI. At least for the time being, general measures such as correction of biochemical defects and a critical evaluation of the use of drugs or intoxicants is the primary requirement in this group.

Chapters XII, XIII and XIV presents summaries in Dutch, English and French.

Chapter XV comprises the references to the literature.

RÉSUMÉ

Dans le Chapitre I, on indique les considérations qui nous ont amenés à cette étude sur les myoclonies et on énumère les problèmes que pose encore ce sujet. En même temps on procède à une étude critique du titre et du plan de la thèse.

Nous avons choisi comme sujet l'étude des myoclonies non accompagnées cliniquement ou électroencéphalographiquement de phénomènes épileptiques au sens habituel du terme. C'est seulement dans la mesure où les myoclonies dites épileptiques avaient une incidence sur la classification ou sur des considérations anatomiques ou neurophysiologiques (Chapitres III, IV, V) qu'elles ont été étudiées et introduites dans le cadre du présent travail. Les chapitres spécialisés VI à X sont suivis par des chapitres plus généraux sur le plan de travail et la thérapeutique.

Le Chapitre II contient un certain nombre de définitions. Par myoclonies nous entendons des contractions répétées, involontaires, rapides, soudaines et de courte durée d'une partie d'un muscle strié, d'un muscle ou d'un groupe de muscles striés. On s'efforce ensuite de différencier ces myoclonies des tremblements, de la chorée, des tics et des fasciculations.

Le Chapitre III reproduit les classifications rencontrées dans la littérature (Krebs, 1952; Gastaut et Rémond, 1952, Gastaut, 1968; Denny Brown, 1956; Weingarten, 1957; Aigner et Mulder, 1960; Halliday, 1967; Bonduelle, 1968; Bodechtel, 1974; Swanson et collaborateurs, 1962; et Kinsbourne et Rosenfield, 1975). Le chapitre se termine par une proposition de classification tenant compte d'un nombre de variables aussi grand que possible et reprenant les facteurs qui, dans les classifications en question, nous ont semblé les plus valables. Nous distinguons:

Groupe I: Les épilepsies à myoclonus et syndromes associés.

Groupe II. Les épilepsies myocloniques.

Groupe III: L'épilepsie partielle continue

Groupe IV Les myoclonies accompagnant la leucoencéphalite sclérosante subaiguë de Van Bogaert.

Groupe V: Les myoclonies des affections du système cérébelleux, à l'exception des myoclonies du palais et des muscles du squelette.

Groupe VI: Les myoclonies d'action postanoxiques.

Groupe VII: Les myoclonies essentielles, généralement familiales.

Groupe VIII: Les myoclonies de l'endormissement et du sommeil.

Groupe IX: Les myoclonies avec hypertrophie de l'olive, dont font partie les myoclonies du palais et des muscles du squelette.

Groupe X: Les myoclonies spinales.

Groupe XI: Les autres myoclonies, dont font partie surtout les myoclonies d'étiologie métabolique et toxique.

Le Chapitre IV traitant des considérations anatomiques décrit les systèmes fasciculaires et nucléaires qui nous paraissent importants pour les myoclonies. Partant du noyau réticulaire giganto-cellulaire et du noyau réticulaire caudal et oral de la protubérance, on étudie les systèmes afférents et efférents. On accorde une grande attention à l'arc réflexe spino-bulbo-spinal. On décrit le triangle bien connu de Guillain et Mollaret en accordant une attention particulière, d'une part à la liaison de ce système avec les noyaux de la formation réticulaire et de l'autre aux liaisons dentato-olivaires directes.

On s'étend assez largement sur les liaisons afférentes et efférentes de l'olive inférieure et des systèmes cérébelleux afférents et efférents. Enfin on décrit brièvement un certain nombre de zones thalamiques, dans la mesure où celles-ci intéressent les myoclonies.

Au Chapitre V figurent les considérations neurophysiologiques. Nous sommes efforcés de montrer qu'il existe une relation fonctionnelle entre les myoclonies et les zones de formation réticulaire au niveau médullaire et protubérantiel avec les liaisons spinales mentionnées au Chapitre IV.

Au système spino-bulbo-spinal est superposé un certain nombre d'autres systèmes, avec ou sans nette somatotopie. Nous citons ici comme système descendant la voie cortico-spinale où l'on peut noter la présence d'une somatotopie et les systèmes corticoréticulaires où l'on n'en distingue pas. Le ruban de Reil et le noyau ventral postéro-latéral du thalamus forment un système ascendant étroitement somatotopie tandis que le système non somatotopie utilise les zones thalamiques non spécifiques. A côté des circuits thalamo-corticaux, on peut noter l'influence des circuits cérébelleux qui influencent les noyaux de formation réticulaire soit par l'intermédiaire du pédoncule cérébelleux supérieur, du noyau rouge, du noyau ventral latéral et du cortex, soit par celui du nucleus fastigii. Dans ce chapitre on fournit aussi une explication de la nette préférence des myoclonies du palais

pour la musculature du palais, du larynx et du pharynx. Le chapitre se termine ainsi: „Qu'il y ait des myoclonies de toutes sortes n'a rien d'étonnant, étant donné l'étendue des systèmes suprabulbaires. Selon les lésions, les troubles du rythme de base varieront, l'extension en sera différente, les troubles neurologiques varieront, ainsi que les possibilités de les influencer. Qu'il existe enfin des myoclonies spinales ne doit pas nous étonner: ce sont en effet des troubles de l'équilibre des systèmes superposés aux neurones spinaux qui sont à l'origine de toutes les myoclonies”.

Le Chapitre VI se compose de trois parties. Dans l'introduction on décrit les caractéristiques de myoclonies essentielles, généralement familiales, après avoir reproduit la description originale du paramyoclonus multiplex de Friedreich (1881). Nous ajoutons un certain nombre de critères à ceux fournis par la littérature. Le tableau clinique est comparé avec celui des tremblements essentiels. On décrit en détail la structure de la personnalité des malades atteints de myoclonies essentielles et l'on s'efforce ensuite d'approfondir la compréhension du phénomène des myoclonies en le faisant entrer dans le cadre d'une étude anthropologique existentielle. La deuxième partie du chapitre reproduit un article paru dans „Brain” (1974). Il s'agit d'une étude détaillée d'une famille atteinte de myoclonies essentielles et de tremblements essentiels. Cette étude confirme non seulement qu'il existe une transition progressive entre les tremblements d'attitude et d'action d'une part et les myoclonies d'attitude et d'action de l'autre, mais aussi qu'il pourrait s'agir là de deux variantes d'une même disposition génétique. Les myoclonies et les tremblements ont été enregistrés électromyographiquement. La troisième partie de ce chapitre est une description d'observations à propos d'un malade atteint de myoclonies essentielles. On décrit en détail l'histoire du malade et les résultats du traitement pharmacothérapeutique et psychosocial.

Le Chapitre VII est surtout une étude de la littérature des myoclonies du palais que nous avons étudiées le plus en détail. Après un aperçu historique, nous passons à l'étude clinique en accordant notre attention au rythme, à la fréquence, à la localisation, à l'impossibilité d'influencer ces myoclonies, à leur âge d'apparition et à leur étiologie.

On mentionne les atteintes anatomo-pathologiques. On s'étend sur un certain nombre de cas de la littérature classés jusqu'ici parmi les myoclonies du palais mais ayant un caractère particulier du fait de l'absence des atteintes anatomo-pathologiques caractéristiques. Nous montrons que ces myoclonies doivent être classées parmi les formes

spinales. Enfin nous donnons une explication possible de la présence d'une hypertrophie de l'olive sans myoclonies du palais décelables. Le Chapitre VIII traite des myoclonies des muscles du squelette et se compose de quatre parties

A. Dans l'introduction on donne les caractéristiques des myoclonies des muscles du squelette apparentées aux myoclonies du palais.

B. Description de trois malades. Pour le premier malade, on dispose de renseignements anatomo-pathologiques. Il s'agit d'un homme âgé chez qui sont apparues des myoclonies des muscles du squelette après un traumatisme crânien important. L'étude anatomo-pathologique montre, à côté d'une lésion étendue du thalamus, des atteintes morphologiques enzymo-histo-chimiques des parties latérales des olives. Dans cette partie du chapitre figurent un certain nombre de clichés des olives d'où il ressort qu'un appauvrissement de la population neuronale est apparu, à côté de modifications du degré de démyélinisation. Très remarquable était également la disparition de la substance de Nissl, tandis qu'on constatait au niveau de l'histochemie enzymatique une importante diminution de l'activité de la déhydrogénase glucose 6 phosphate. Le deuxième malade est un jeune homme atteint de myoclonies à la main droite chez qui on a pu établir, sur des bases cliniques et électroencéphalographiques, la présence probable d'un infarctus du mésencéphale. La troisième malade enfin, est une jeune femme chez qui se sont manifestées à trois reprises au cours des dernières années des myoclonies des muscles du squelette. Les résultats des examens cliniques et électromyographiques suggéraient des atteintes de la moelle. Pour les deux derniers malades nous avons fait figurer les enregistrements électromyographiques.

C. Dans la troisième partie de ce chapitre nous reproduisons les données casuistiques de la littérature concernant les myoclonies des muscles du squelette réparties en quatre sous-groupes, selon qu'elles sont ou non combinées avec des myoclonies du palais et selon qu'on dispose ou non de données anatomo-pathologiques.

D. Dans la quatrième partie du chapitre, on discute les données précédentes.

Nous affirmons que, dans tous les cas anatomo-cliniques de myoclonies du palais et/ou des muscles du squelette, on trouve des atteintes de l'olive mais que la présence de ces atteintes n'est pas une condition suffisante de l'apparition de cette sorte particulière de myoclonies. On discute le temps de latence entre la constitution de la lésion provocatrice et la manifestation des myoclonies et l'apparition d'une hypertrophie de l'olive. Nous sommes d'avis qu'en cas de dégénérescence transsynaptique de l'olive suffisamment prononcée, des myo-

clonies peuvent apparaître et qu'alors, progressivement, comme expression du même trouble fonctionnel, peut apparaître une hypertrophie qui en elle-même n'est pas la cause des myoclonies. Nous posons enfin que la formation reticulaire doit être largement intacte.

Le Chapitre IX traite des myoclonies spinales. Il est formé de deux articles précédemment publiés dans le journal „Clinical Neurology and Neurosurgery” (1974-1976). Dans la première partie sont décrits six malades atteints d'une atrophie musculaire spinale assez bénigne, malades qui étaient également atteints de myoclonies spinales. On mentionne, en outre, un malade atteint d'une atrophie facio-scapulo-péronéale, qui présentait également des myoclonies spinales.

Pour plusieurs malades sont reproduits des enregistrements électromyographiques. Ensuite sont présentés et comparés les cas de myoclonies spinales rencontrés dans la littérature. Comme hypothèses pour l'apparition des myoclonies spinales sont avancés.

1. un agrandissement du territoire de l'unité motrice par „sprouting”.
2. une lésion d'interneurones inhibiteurs provoquant une décharge plus facile des neurones moteurs alpha;
3. une diminution du potentiel de membrane des neurones moteurs alpha à la suite d'un trouble du métabolisme cellulaire.

La valeur des myoclonies spinales que nous avons décrites pour la pratique neurologique réside dans le fait qu'il est possible dans un certain nombre de cas de différencier d'une manière simple des myopathies et des atrophies musculaires spinales souvent presque impossibles à distinguer cliniquement. Dans la deuxième partie sont présentés trois malades atteints de myoclonies spinales.

Le premier malade présente des myoclonies dans quelques muscles de la jambe gauche, à la suite d'une myélite ou d'une myélopathie localisée au niveau lombaire. Le deuxième présentait des myoclonies au bras droit à la suite d'un kyste extramédullaire récidivant tandis que le troisième malade avait des myoclonies dans quelques muscles de la jambe à la suite d'une ischémie spinale au niveau sacro-lombaire, provoquant une myélopathie.

A nouveau sont présentés quelques enregistrements électromyographiques. Nous avons essayé de rassembler toutes les myoclonies spinales connues jusqu'ici et les avons divisées en cinq sous-groupes.

1. Myoclonies après traumatismes médullaires,
2. Myoclonies accompagnant des tumeurs intramédullaires,
3. Myoclonies accompagnant des kystes intra- ou extra-médullaires;
4. Myoclonies accompagnant des radiculomyélites et des myélopathies,

5. Myoclonies accompagnant des atteintes du système de neurones moteur alpha.

Nous nous sommes efforcés de définir les caractéristiques de chacun de ces groupes. Le chapitre se termine par l'énumération de quelques hypothèses expliquant l'apparition des myoclonies spinales „sprouting” périphérique ou intraspinal, dégénérescence de neurones moteurs alpha ou d'interneurones, réduction de l'extension des dendrites, modification du potentiel de membrane des neurones moteurs sous l'influence de troubles du métabolisme cellulaire, atteinte du système gamma.

Au Chapitre X, on présente une proposition d'examen clinique nécessaire chez les malades atteints de myoclonies. Bien que la connaissance des myoclonies ne soit pas assez poussée pour qu'on puisse établir un modèle d'examen toujours applicable qui permettrait d'arriver au diagnostic exact ou du moins le plus vraisemblable, un tel modèle est cependant important pour la systématisation de l'examen et pour une meilleure classification des données de la littérature.

Une grande place est donnée à l'histoire de la maladie et en particulier à l'âge auquel ont débuté les myoclonies. C'est par l'histoire de la maladie qu'on doit s'efforcer d'arriver au diagnostic topographique si important.

Il est également d'une grande importance de faire apparaître d'éventuelles combinaisons avec des manifestations épileptiques ou avec un arrêt ou une régression du développement psychomoteur. Dans le paragraphe concernant l'histoire de la maladie, on cite également un certain nombre de médicaments ou de produits chimiques pouvant provoquer des myoclonies. À côté de l'histoire du malade, un examen interne général complet et des examens neurologiques répétés sont indispensables. Les myoclonies doivent être décrites aussi exactement que possible en précisant en particulier la localisation, la symétrie, la synchronicité et la rythmicité ainsi que les conditions d'apparition, ceci en liaison avec la sensibilité aux stimulations. Dans le paragraphe concernant les examens de laboratoire complémentaires, on mentionne un certain nombre de dosages qui, selon nous, sont nécessaires. L'examen neurophysiologique comprenant un électroencéphalogramme et un électromyogramme aussi complets que possible, est indispensable. L'examen radiologique dépend largement du caractère des myoclonies. Souvent une angiographie cérébrale et une encéphalographie gazeuse seront nécessaires, à côté de clichés TAC et d'une myélographie. Enfin on traite brièvement de l'opportunité de biopsies de nerfs, de muscles, du rectum, du foie et éventuellement du cerveau.

Au Chapitre XI, nous passons en revue les possibilités thérapeutiques, sur la base des données de la littérature et de notre propre expérience. Nous nous étendons largement sur les possibilités d'influencer les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. Nous affirmons qu'il convient de s'efforcer d'obtenir une correction des troubles biochimiques constatés. Il est très important que le malade soit en aussi bonne forme que possible, sans négliger l'aspect psychosocial. Un médicament qui peut avoir une action favorable sur diverses myoclonies est le clonazépam. Nous discutons brièvement les interventions chirurgicales possibles.

Le chapitre se termine par l'indication des thérapeutiques possibles, sous une forme assez schématique, par catégorie, sur la base de la classification du Chapitre III.

Groupe I. Notre préférence va au traitement par les produits du groupe des benzodiazépines, le clonazépam en premier lieu.

L'ACTH ou les corticostéroïdes peuvent utilement être essayés. Un traitement à l'acétate de dipropyl, ou à la lévodopa ou au L-5-HTP peut également être tenté. Peut-être y-a-t-il dans ce groupe aussi une indication pour les interventions stéréotaxiques.

Groupe II. Nous disposons des antiépileptiques habituels. Les benzodiazépines occupent une place de choix.

Groupe III. Mêmes possibilités que pour le groupe II. Exceptionnellement on peut envisager une intervention corticale.

Groupe IV. Il n'existe pas de traitement efficace. On peut essayer les antiépileptiques ou éventuellement l'halopéridol.

Groupe V. Il est essentiel de rechercher la cause de ces myoclonies et de la traiter (neuroblastomes et carcinomes). On observe souvent une réaction favorable à l'ACTH ou aux corticostéroïdes; on peut éventuellement essayer le propranolol.

Groupe VI. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les produits qui élèvent le taux de sérotonine, nous pensons en particulier au L-5-HTP combiné à un inhibiteur de la DOPA décarboxylase. Le clonazépam a également une action favorable.

Groupe VII. On peut envisager d'essayer le propranolol.

En outre un traitement aux benzodiazépines, à la lévodopa, à l'acide gamma-aminobutyrique 4 bêta-phenyl peut être tenté.

Groupe VIII. Les possibilités thérapeutiques sont à peu près les mêmes que pour le groupe précédent. La réaction au traitement est cependant souvent moins favorable.

Groupe IX. Le seul produit qui, selon nous, a jusqu'ici un effet favorable est le clonazépam.

Groupe X. Comme il ressort du chapitre correspondant il s'agit d'un

groupe très hétérogène. Plus encore qu'ailleurs, la thérapeutique dépend ici du diagnostic.

Groupe XI. Pour le moment, le traitement général sous forme de correction des troubles biochimiques et l'examen critique des médicaments ou d'éventuels produits toxiques insérés, est ici d'une importance primordiale.

Les Chapitres XII, XIII et XIV contiennent les résumés en Néerlandais, Anglais et Français.

Le Chapitre XV contient la bibliographie.

- Adams, C. (1965) The reaction of Baker's chromate reagent with lipids. *J. Histochem Cytochem.* 13, 410
- Adams, C. (1965) Histochemistry of lipids. Appendix in Adams, C *Neurohistochemistry.* Elsevier Publ Comp, Amsterdam, London, New York.
- Adrian, E, Moruzzi, G. (1939) Impulses in the pyramidal tract *J. Physiol* , 97, 153
- Aigner, B, Mulder, D (1960) Myoclonus. Clinical Significance and an Approach to Classification. *Arch. of Neurology.* 2, 600
- Alajouanine, T, Hornet, T., Thurel, R. (1935) Un cas anatomo-clinique de myoclonies vélo-pharyngées et oculaires. *Rev. Neurol* , 64, 853.
- Alajouanine, T., Thurel, R, Wolffromm, R. (1944) Myoclonies rythmées du voile, de la glotte et du diaphragme survenant par acces périodiques et se traduisant par de hoquet *Rev. Neur.*, 76, 96.
- Alajouanine, T. en Hornet, T (1968) Myoclonies de désafférentation olivaire. *Rev. Neur.*, 199, 143
- Altmann, F. (1972) Quantitative dehydrogenase histochemistry with special reference to the Pentose Shunt Dehydrogenases *Progr. Histochem Cytochem.*, 4, 225
- Alvord, E., Whitlock, D. (1954) Role of brainstem in generalized reflex myoclonic reactions in cats under chloralose anaesthesia. *Fed. Proc.*, 13, 2.
- André Thomas en Cochez, P (1933) Gliome kystique de la protuberance chez un achondroplase. Clonies rythmees du membre supérieur gauche. *Rev. Neur.*, II, 675
- Angel, A., Dawson, G (1961) Modification of thalamic transmission by sensory stimulation. *J. Physiol.*, 156, 32.
- Angel, A., Dawson, G. (1963) The facilitation of thalamic and cortical responses in the dorsal column sensory pathway by strong peripheral stimulation. *J. Physiol.*, 166, 587.
- Angel, A. (1964) The effect of peripheral stimulation on units located in the thalamic reticular nuclei. *J. Physiol.*, 171, 42.
- Angel, A. (1969) An analysis of the effect of 1, 2-dihydroxybenzene on transmission through the dorsal column sensory pathway. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 27, 392.

- Ascher, P., Jassik-Gerschenfeld, D., Buser, P. (1963) Participation des aires corticales sensorielles à l'élaboration de réponses motrices extrapyramidales. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 15, 246.
- Ascher, P. (1966) Lemniscal influences on motor responses of extra-lemniscal origin. *Brain Res.*, 2, 233.
- Avanzini, G., Beluffi, M., Caraceni, T. en Leone, B. (1968) Mioclonie ritmiche scheletriche in corso di neurinoma dell'acustico. *Riv. Neurbiol.* 14, 644. Geciteerd naar Halliday (1975).
- Barka, T., Anderson, P. (1962) Histochemical methods for acid phosphatase using hexazonium pararosanilin as a coupler. *J. Histochem. Cytochem.*, 10, 741.
- Bartholini, G., DaPrada, M., Pletscher, A. (1968) Decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine by 3, 4- dihydroxyphenylalanine after inhibition of extracerebral decarboxylase. *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 228.
- Bédard, P., Bouchard, R. (1974) Dramatic effect of methysergide on myoclonus. *Lancet* I, 738.
- Bégué, P., Lasfargues, G. (1970) Accidents neurologiques de la théophylline et de la pipérazine. *Rev. Practicien* 20, 5319.
- Bein, H. (1972) Pharmacological differentiation of muscle relaxants. In: Spasticity, a topical survey. Ed. W. Birkmayer, 1972. Bern-Stuttgart-Vienna. Hans Huber. pp. 76.
- Bender, M. Nathanson, M., Gordon, G. (1952) Myoclonus of muscles of the eye, face and throat. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 67, 44.
- Ben Hamida, M., Lapresle, J. (1969) Correspondance somatotopique chez l'homme des dégénérescences segmentaires du pédoncule cérébelleux supérieur secondaires à des lésions limitées du noyau dentelé homolatéral. *Rev. Neurol.*, 120, 263.
- Berry, J., Fletscher, T., Bovis, M. (1969) Phospholipid class and fatty acid composition of developing spinal cord in normal pigs and in congenital tremor (Myoclonia congenita). *Lipids* 4, 623.
- Biernacki, A. (1963) Paramyoclonus multiplex (Friedreich). Clinical and genetical aspects. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 66, 270.
- Biersteker, P. Harreveld, van A. (1963) The nature of the rigidity caused by spinal cord asphyxiation. *J. Physiol.*, 166, 382.
- Bodechtel, G. (1974) Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. 3' Auflage. George Thieme Verlag, Stuttgart.
- Boeck, O. (1867) Rhinoskopischer Befund bei einem knäcckenden Geräusch im Ohr. *Arch. Ohrenheilk.*, 2, 203.

- Bogaert, L. van en Bertrand, I (1928) Sur les myoclonies associees synchrones et rythmiques par lésions en foyer du tronc cérébral. *Rev. Neurol.*, I, 203.
- Bogaert, L. van en Bertrand, I. (1930) La rigidité tardive dans les formes pontocrebelleuses de la paralysie pseudo-bulbaire. *Rev. Neur.*, II, 617
- Bogaert, L. van, Bertrand, I. (1932) Etude anatomo-clinique d'un syndrome alterne du noyau rouge avec mouvements involontaires rythmées de l'hémiface et de l'avantbras. *Rev. Neur.*, I, 38.
- Bogaert, L. van (1947) Paralysie bulbaire pure de Duchenne, avec Paget localisé et syndrome myoclonique rythmique du voile apparu peu de temps avant la mort. *Monatschrift fur Psych. und Neurologie*, 113, 65.
- Bogaert, L. van (1949) Essais sur le paramyoclonus multiplex de Friedreich A propos de l'observation de deux soeurs. *Encéphale*, 38, 145.
- Bogaert, L. van, Radermecker, J., Titeca, J (1950) Les syndromes myocloniques. *Folia Psychiatr. Neerl.*, 53, 650.
- Bogaert, L. van (1968) L'épilepsie-myoclonie progressive d'Unverricht Lundborg et le problème des encephalopathies progressives associant épilepsie et myoclonies *Rev. Neurol.*, 119, 47.
- Bojinov, S., Lolova, I. (1968) Un cas de myoclonies synchrones et rythmées au niveau de l'avant-bras gauche et de la moitié gauche de la face, du voile du palais et de la langue au cours d'une polio-encéphalite ponto-bulbaire subaiguë. *Rev. Neurol.*, 119, 190.
- Bonduelle, M. (1966) Myorhythmies, myoclonies squelettiques et tremblements. Le tremblement continu à fréquence rapide. *Rev. Neur.*, 114, 204
- Bonduelle, M (1968) Situation nosologique des myoclonies. Synthèse clinique. *Rev. Neurol.*, 199, 31
- Bonduelle, M. (1968) The myoclonias. In: *Diseases of the Basal Ganglia*. Editors: Vinken en Bruyn. North Holland Publ. Co. Amsterdam
- Book, J., Sjogren, T. (1970) A pedigree with essential myoclonus and genetic oligophrenia. *Clin. Genet.*, 1, 95.
- Boudouresques, J., Roger, J., Khalil, R., Vigouroux, R., Gosset, A., Pellissier, J., Tassinari, C. (1971) A propos de 2 observations de syndrome de Lance et Adams. Effet thérapeutique de Ro-05-4023. *Rev. Neurol.*, 125, 306
- Bradshaw, J. (1954) A study of myoclonus. *Brain*, 77, 138.

- Brandt, S. (1950) Werdnig-Hoffman's Infantile progressive muscular atrophy. Copenhagen. Ejnar Munksgaarde Forlag.
- Brodal, A. (1972) Neurological anatomy in relation to clinical medicine. Second edition. Oxford University Press.
- Brody, J., Engel, W. (1964) Isozyme histochemistry. the display of selective lactate dehydrogenase isozymes in sections of skeletal muscle. *J. Histochem. Cytochem.*, 12, 687.
- Brunner, H. (1968) Pharmakologische Untersuchungen mit 1-Isopropylamino-3-(0-allyloxyphenoxy)-2-propranolol-hydrochlorid, einem adrenergischen Betarezeptorblocker. *Arzneimittel-Forsch.*, 18, 164.
- Brunner, H. (1976) Zur Pharmakologie der Betablocker. Ciba-Geigy. Symposium „Betablocker und Zentralnervensystem“ St. Moritz.
- Butcher, R. (1970) Studies on succinate oxidation. *Exp. Cell Res.*, 60, 54.
- Byers, R., and Banker, B. (1961) Infantile muscular atrophy. *Arch. Neurol.*, 5, 140.
- Campbell, A. and Garland, H. (1956) Subacute myoclonic spinal neuronitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 19, 268.
- Carpenter, M. (1976) Human neuroanatomy. Seventh Edition. The Williams & Wilkins Company. Baltimore.
- Casey, K. (1969) Somatic stimuli, spinal pathways and size of cutaneous fibres influencing unit activity in the medial medullary reticular formation. *Exp. Neurol.*, 25, 35.
- Castaigne, P., Cambier, J., Escourolle, R. (1968) Les myoclonies d'intention et d'action. *Rev. Neurol.*, 119, 107.
- Castaigne, P., Cambier, J., Laplane, D., Cathala, H., Brunet, P., et Pierrot-Deseilligny, E. (1969) Myoclonies rythmées segmentaires d'origine médullaire. A propos de deux observations. *Rev. Oto., Neuro., Ophthalmol.*, 41, 241.
- Cesa-Bianchi, M., Mancina, M., Mutani, R. (1967) Experimental epilepsy induced by cobalt powder in lower brain-stem and thalamic structures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 22, 525.
- Chadwick, D., Harris, R., Jenner, P., Reynolds, E., Marsden, C. (1975) Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. *Lancet*, II, 434.
- Chayen, J., Bitensky, L., Butcher, R. (1973) Practical Histochemistry. J. Wiley and Sons, London.
- Cogan, D., (1968) Opsoclonus, body tremulousness, and benign encephalitis. *Arch. Ophthalm.*, 79, 545.

- Coleman, M., Boullin, D., Davis, M (1971) Serotonin abnormalities in infantile spasms syndrome. *Neurology*, 21, 421.
- Coleman, M. (1971) Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome *Neurology*, 21, 911.
- Collewijn, H., van Harreveld, A. (1966) Intracellular recordings from spinal motoneurons in cats with post-asphyxial rigidity. *J. Physiol.*, 185, 30.
- Cremata, V. Koe, B. (1968) Clinical pharmacological evaluation of p-chlorophenylalanine a new serotonin-depleting agent *Clin. Pharmacol. Ther.*, 7, 768.
- Critschley, M. (1949) Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain*, 72, 113
- Crouzon, O., Alajouanine, T., De Sèze, S. (1927) Dyskinésie volutionnelle d'attitude localisée à un membre supérieur *Rev. Neurol.*, I, 473.
- Corrodi, H., Fuxe, K., Hokfelt, T (1967) Replenishment by 5-hydroxytryptophan of the amine stores in the central 5-hydroxytryptamine neurons after depletion induced by reserpine or by an inhibitor of monoamine synthesis. *J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 433
- Cutler, R., Watters, G., Hammerstad, J., Merler, E (1967) Origin of cerebrospinal fluid gamma globulin in subacute sclerosing leukoencephalitis. *Arch. Neurol.*, 17, 620.
- Cyermek, L (1966) Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine and related indole-alkylamines *Handbook of experimental pharmacology*. Springer-Verlag New York. Vol. 19, 471
- Dana, C. (1887) Hereditary tremor, a hitherto undescribed form of motor neurosis. *A J. Med. Sci.*, 94, 386.
- Darcourt, G., Fadeuilhe, A., Lavagna, J., and Cazac, A. (1970) Trois cas de myoclonies d'action au cours de traitements par l'Imipramine et l'Amitriptyline. *Rev. Neurol.*, 121, 141.
- Daube, J., Peters, H. (1966) Hereditary essential myoclonus. *Arch. Neurol.*, 15, 587
- Davidoff, R., Graham, L., Shank, R., Werman, R., Aprison, M. (1967) Changes in amino acid concentrations associated with loss of spinal interneurons. *J. Neurochem.*, 14, 1025
- Davidoff, R. (1973) Alcohol and presynaptic inhibition in an isolated spinal cord preparation. *Arch. Neurol.*, 28, 60.
- Dawson, G. (1946) The relation between the electroencephalogram and muscle action potentials in certain convulsive states. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.* 9, 5.

- Dawson, G., Podachin, V., Schatz, S. (1959) Facilitation of cortical responses by competing stimuli. *J. Physiol*, 148, 24
- Dawson, G., Podachin, V., Schatz, S. (1963) Facilitation of cortical responses by competing stimuli. *J. Physiol.*, 166, 363.
- Delmas-Marsalet, P. en Van Bogaert, L. (1935) Sur un cas de myoclonies rythmiques continues déterminées par une intervention chirurgicale sur le tronc cérébral. *Rev. Neur.*, 64, 728.
- Dempsher, J., Larrabee, M., Bang, F., Bodain, F. (1955) Physiological changes in sympathetic ganglia infected with pseudorabies virus. *Amer. J. Physiol*, 182, 203
- Denny-Brown, D. en Pennybacker, J. (1938) Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain*, 61, 311
- Denny-Brown, D. (1956) Discussion of paper by Luttrell and Bang. *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 81, 62.
- Denny-Brown, D. (1962) The basal ganglia and their relation to disorders of movements. Oxford University Press. London
- Denny-Brown, D. (1968) Quelques aspect physiologiques des myoclonies. *Rev. Neurol.*, 119, 121.
- Dieckmann, G., Hassler, R. (1972) Stereotaxic treatment of extrapyramidal myoclonus. *Conf. Neurol.*, 34, 57.
- Doeptner, W. (1962) Biochemical observations of LSD-25 and deseril. *Experientia*, 18, 256.
- Domino, E., Matsuoka, S., Waltz, J., Cooper, I. (1965) Effects of cryogenic thalamic lesions on the somesthetic evoked response in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 19, 127.
- Doring, G. (1938) Myoklonussyndrom bei amyotrophischer Lateral-sklerose. *Deutsche Zeitsch. für Nervenheilk.*, 147, 26.
- Dubowitz, Van (1969) The floppy infant. London Wm. Heinemann Medical Books Ltd.
- Dyken, P., Kolar, O. (1968) Dancing eyes, dancing feet infantile polymyoclonia. *Brain*, 91, 305.
- Eadie, M. (1969) Electrophysiological observations in a patient with segmental myoclonus. *Proc. Austr. Ass. Neurol.*, 6, 65
- Economo, C. von (1931) Encephalitis Lethargica, trans. Newman, K.O. Oxford University Press. London
- Ederle, W. (1960) Klinik der extrapyramidalen Syndrome. *Klinik der Gegenwart* Band X p. 405 München, Urban & Schwarzenberg.
- Edwards, S. (1975) Autoradiographic studies of the projections of the midbrain reticular formation. *J. Comp. Neurol.*, 161, 341.

- Ellenberger, C., Campa, J., Netsky, M. (1968) Opsoclonus and parenchymatous degeneration of the cerebellum. *Neurology*, 18, 1041.
- Elsasser, G. (1941) Erblischer Tremor. *Fortschr. d. Erbpath.*, 5, 117.
- Estler, C., Ammon, H. (1970) Antagonistic effects of DOPA and Propranolol on brain glycogen. *J. Pharmacol.*, 22, 146.
- Favarel-Garriques, B. (1972) Two cases of severe poisoning by lithium carbonate. *Ann. med.-psychol.*, 1, 253.
- Feldmann, H., Wieser, St. (1964) Klinische Studie zur essentiellen Myoklonie. *Archiv. f. Psych. und Ztsch. f. d. ges. Neurologie*, 205, 555.
- Flatau, G. (1908) Über hereditären essentiellen Tremor. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 44, 306.
- Floru, L. (1977) Die Anwendung beta-blockierender Substanzen in der Psychiatrie und Neurologie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 45, 112.
- Foix, C., Chavany, J. en Hillemand, P. (1926) Le syndrome myoclonique de la calotte. *Rev. Neur.*, I, 942.
- Fowler, G. (1976) Propanolol treatment of infantile polymyoclonia. *Neuropadiatrie*, 7, 443.
- Franck, G., Chantraine, A., Melon, J., Mouchette, R. (1965) Le syndrome clonique du voile du palais. Etude clinique, electromyographique et cinématographique. *Rev. Neurol.*, 113, 46.
- Franck, G., Reznik, M., Thibaut, A. (1965) Etude clinique et anatomique d'un cas de clonies vélo-pharyngo-laryngées secondaires à un anévrysme fusiforme athéroscléreux du tronc basilaire. *Rev. Neurol.*, 113, 56.
- Franken, L., Flament, J., Crahay, S. (1960) Les séquelles neurologiques de l'intoxication par le bromure de méthyl. *Acta Neurol. Psych. Belg.*, 60, 384.
- Freeman, J. (1968) Treatment of subacute sclerosing panencephalitis with 5-bromo-2-deoxyuridine and pyran copolymer. *Neurology*, 18, 176.
- Freeman, J. (1969) Treatment of Dawson's encephalitis with 5-bromo-2-deoxyuridine. *Arch. Neurol.*, 21, 431.
- Freeman, W. (1933) Palatal myoclonus. Report of two cases with necropsy. *Arch. Neurol. Psych.*, 29, 742.
- Frenken, C., Korten, J., Gabreëls, F., Joosten, E. (1974) Spinal myoclonus. *Clin. Neurol. and Neurosurg.*, 77, 44.
- Frenken, C., Notermans, S., Korten, J., Horstink, M. (1976) Myoclonic disorders of spinal origin. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 79, 107.
- Friedreich, H. (1881) Neuropathologische Beobachtung beim Paramyoclonus multiplex. *Virchow's Arch. path. Anat.*, 86, 421.

- Garcin, R., Lapresle, J. en Fardeau, M. (1963) Myoclonies squelettiques rythmées sans nystagmus du voile Rev. Neur., 109, 105.
- Garcin, R., Rondot, P., Guiot, G. (1968) Rhythmic myoclonus of the right arm as the presenting symptom of a cervical cord tumour. Brain, 91, 75.
- Gastaut, H., Rémond, A. (1952) Etude électroencephalographique des myoclonies. Rev. Neurol., 86, 596.
- Gastaut, H., Villeneuve, A. (1967) The startle disease or hyperekplexia. J Neurol. Sci., 5, 523.
- Gastaut, H. (1968) Semeiologie des myoclonies et nosologie analytique des syndromes myocloniques. Rev. Neurol., 119, 1.
- Gastaut, H., Wolf, P. en Becker, H. (1974) Aktionsmyoklonus bei akuter Dekompensation einer chronischen Niereninsuffizienz J Neurol., 207, 247.
- Gelfan, S., Tarlov, I. (1959) Interneurons and rigidity of spinal origin. J Physiol, 146, 594.
- Gelfan, S., Kao, G., Ling, H. (1972) The dendritic tree of spinal neurons in dogs with experimental hind-limb rigidity. J. Comp. Neurol., 146, 143.
- Gilbert, J., McEntee, W., Glaser, G. (1963) Familial myoclonus and ataxia. Pathophysiologic implications. Neurology, 13, 365.
- Godin, Y., Heiner, L., Mark, J., Mandel, P. (1969) Effects of n-dipropylacetate, an anti-convulsive compound, on GABA-metabolism. J. Neurochem., 16, 869.
- Goldberg, M., Dorman, J. (1976) Intention myoclonus. successful treatment with clonazepam. Neurology, 26, 24.
- Goulon, M., Nouailhat, F., Escourolle, R., Zarranz-Imizaldu, J., Grosbuis, S., Lévy-Alcover, M. (1975) Intoxication par le bromure de méthyle. Rev Neurol., 131, 445.
- Greeff, K., Wagner, J. (1966) Hemmung der Monoaminoxidase durch beta-adrenolytisch wirksame Substanzen Naturwissensch., 53, 40.
- Green, A., Grahame-Smith, D. (1974) The role of brain dopamine in the hyperactivity syndrome produced by increased 5-hydroxytryptamine synthesis in rats. Neuropharmacology, 13, 949.
- Greenblatt, D. (1975) The psychopharmacology of beta-adrenergic blockade. ICI Symposium on „Neuro-psychiatric effects of adrenergic beta-receptor blockade“. Copenhagen
- Greenhouse, A. (1971) Trans. Am. Neurol. Assoc., 96, 98.

- Growdon, J., Young, R., Shahani, B. (1976) L-5-hydroxytryptophan in treatment of several different syndromes in which myoclonus is prominent. *Neurology*, 26, 1135.
- Guillain, G. en Mollaret, P. (1931) Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-laryngo- oculo-diaphragmatiques. *Rev. Neur.*, II, 545.
- Guillain, G. en Mollaret, P. (1932) Nouvelle contribution à l'étude des myoclonies vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. *Rev. Neur.*, II, 249.
- Guillain, G. en Thurel, R. (1932) Myoclonies vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques associées à des myoclonies synchrones squelettiques. *Rev. Neur.*, II, 677.
- Guillain, G., Mollaret, P., Bertrand, I. (1933) Sur la lésion responsable du syndrome myoclonique du tronc cérébral. *Rev. Neur.*, II, 666.
- Guillain, G., Thurel, R. en Bertrand, I. (1933) Examen anatomo-pathologique d'un cas de myoclonies vélo-pharyngo- oculo-diaphragmatiques associées à des myoclonies squelettiques synchrones. *Rev. Neur.*, II, 801.
- Guillain, G., Bertrand, I., Lereboullet, J. (1934) Myoclonies arythmiques unilatérales des membres par lésion du noyau dentelé du cervelet. *Rev. Neur.*, II, 73.
- Guillain, G. en Mollaret, P. (1935) Le syndrome myoclonique synchrone et rythmé. *Le Presse Médicale*, 43, 57.
- Guilleminault, C., Tharp, B., Cousin, D. (1973) HVA and 5 HIAA CSF measurements and 5 HTP trials in some patients with involuntary movements. *J. of Neurol. Sciences*, 18, 435.
- Guilleminault, C., Raynal, D., Weitzman, E., Dement, W. (1975) Sleep related periodic myoclonus in patients complaining of insomnia. *Arch. Neurol.*, 32, 348.
- Guilleminault, C., Raynal, D., Takahashi, S., Carskadon, M., Dement, W. (1976) Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride. *Acta Neurol. Scand.*, 54, 71.
- Gupta, P., Tandon, P. (1973) Rhythmic myoclonus of spinal origin. *Indian J. Med. Sci.* 27, 31.
- Hagen, C (1969) Over hypertrofe olijfdegeneratie. Academisch proefschrift Amsterdam. Schriks' drukkerij n.v. Asten.
- Hallervorden, J. (1957) Der essentielle Tremor. In: Lubarsch-Henke-Rössle, *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Bd XIII/1. p. 917. Berlin-Göttingen-Heidelberg. Springer.

- Halliday, A. (1967) The clinical incidence of myoclonus. *Modern Trends in Neurology* 4 Ed. D. Williams. London, Butterworths.
- Halliday, A. (1967) The electrophysiological study of myoclonus in man *Brain*, 90, 241
- Halliday, A. (1967) Cerebral evoked potentials in familial progressive myoclonic epilepsy *J. roy. Coll. Physcns London*, 1, 123.
- Halliday, A., Halliday, E. (1970) Cortical evoked potentials in patients with benign essential myoclonus and progressive myoclonic epilepsy. *Electroencephal. clin. Neurophysiol.*, 29, 106.
- Halliday, A. (1975) The neurophysiology of myoclonic jerking-a reappraisal In *Myoclonic Seizures* Ed Charlton M., Excerpta Medica. blz. 1.
- Harreveld, A. van, Trubatch, J. (1974) Reflex figures during asphyxial rigidity. *Exper. Neurol.*, 45, 161
- Haslam, R., McQuillen, M., Clark, D. (1969) Amantadine therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 19, 1080.
- Hassler, R. (1953) *Der essentielle Tremor Handbuch der Innernen Medizin Band V/3p* 859, Berlin.
- Hassler, R. (1968) Myoclonies extrapyramidales traitées par coagulation stéréotaxique de la voie dentato-thalamique et leur mécanisme physiopathologique. *Rev. Neurol.*, 119, 409.
- Herrmann, C., Crandall, P. en Fang, H. (1957) Palatal myoclonus. *Neurology*, 7, 37
- Herrmann, C. en Brown, J. (1967) Palatal myoclonus a reappraisal. *Journal of the neur. sciences*, 5, 473
- Hoffman, C., Neumayer, E., Haff, R., Goldsby, R. (1965) Mode of action of the antiviral activity of amantadine in tissue culture. *J. Bact.*, 90, 623.
- Hopkins, A., Michael, W. (1974) Spinal myoclonus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 37, 1112.
- Hunt, J. (1914) Dyssynergia cerebellaris progressiva A chronic progressive form of cerebellar tremor. *Brain*, 37, 247
- Hunt, J. (1914) The chronic progressive cerebellar tremor *J. Nerv. Ment. Dis.*, 41, 510.
- Hunt, J. (1921) Dyssynergia cerebellaris myoclonica Primary atrophy of the dentate system A contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum. *Brain*, 44, 490.
- Hutchins, D., Rogers, K. (1970) Physiological and drug-induced changes in the glycogen content of mouse brain. *Brit. J. Pharmacol.*, 39, 9.

- Iivanainen, M. (1976) New medical treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Acta Neurol. Scand.*, 54, 98.
- Inada, S., Sugano, S., Ibaraki, T. (1964) Electromyographic study on hypertonus in the hind limb of a dog resulting from the temporary occlusion of the thoracic aorta. *Jap. J. Vet. Sciences*, 26, 69.
- Ito, M., Udo, M., Mano, N., Kawai, N. (1970) Synaptic action of the fastigio-bulbar impulses upon neurones in the medullary reticular formation and vestibular nuclei. *Exp. Brain Res.*, 11, 29.
- Jung, R., Hassler, R. (1960) *Handbook of Physiology*. Ed. Field Baltimore.
- Kao, L. en Grill, W. (1972) Penicillin-induced segmental myoclonus. Motor responses and intracellular recording from motoneurons. *Arch. Neurol.*, 26, 156.
- Kao, L., Grill, W. (1972) Penicillin-induced segmental myoclonus. Membrane properties of cat spinal motoneurons. *Arch. Neurol.*, 26, 162.
- Kartin, P., Zupevc, M. en Tavcar, D. (1974) Myorrhythmia veli palatini. Klinischer und Patho. Anatomischer Bericht über einen Fall. *Nervenarzt*, 45, 105.
- Ketterings, K., Korten, J. (1973) Psychologische und klinische-neurologische Betrachtungen über einige Fälle von essentiellen Tremor. *Nervenarzt*, 44, 19.
- Kinsbourne, M. (1962) Myoclonic encephalopathy of infants. *J. of Neurol. Neurosurg. and Psych.*, 25, 271.
- Kinsbourne, M., Rosenfield, D. (1975) Nonprogressive myoclonus. Myoclonic seizures. Editor M. H. Charlton *Excerpta Medica*, blz. 30.
- Klawans, H., Goetz, C., Weiner, W. (1973) 5-hydroxytryptophan induced myoclonus in guineapigs and the possible role of serotonin in infantile myoclonus. *Neurology*, 23, 1234.
- Klien, H. (1907) Zur Pathologie der kontinuierlichen rythmischen Krämpfe der Schlingmuskulatur. *Neurol. Zentralblatt*, 26, 245.
- Knutsson, E., Lindblom, U., Martensson, A. (1972) The effect of a GABA derivative on phasic and tonic stretch reflexes in spastic paresis. In Birkmeyer W.: *Spasticity-a topical survey*. Huber publishers, Bern, 101.
- Koch, (1963) Erblisches Zittern (essentieller Tremor). In: *Human Gentik Bd V/1* p. 171. Ed. P. E. Becker; Stuttgart. Thieme.
- Koe, B., Weissman, A. (1966) P-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 154, 499.
- Koella, W. (1972) Pharmacological aspects of spasticity with special reference to Lioresal. *Postgraduate med. J.*, suppl. 5. Vol 48, 13.

- Koella, W. (1976) Anatomische, physiologische und pharmakologische Befunde im Zusammenhang mit den Auswirkungen der Betablocker auf das zentrale Nervensystem. Ciba-Geigy Symposium „Betablocker und Zentralnervensystem“ St. Moritz.
- Kojevnikov, A. (1895) Eine besondere Form von corticaler Epilepsie. Neurol. Zentbl., 14, 47.
- Kornyansky, G. en Sviridova, A. (1961) (gecit. naar Schenck en Rondot) Myoclonia of the muscles of the soft palate, pharynx and larynx following operative removal of cerebellar tumors and neurinomas of the acoustic nerve. (russisch) Vop. Nejrohir, 25, 24.
- Korten, J., Notermans, S., Frenken, C., Gabreels, F., Joosten, E. (1974) Familial essential myoclonus. Brain, 97, 131.
- Korten, J., Gabreels, F., Joosten, E. (1973) Undesirable prepubertal effects of levodopa. JAMA., 226, 355.
- Krebs, E. (1952) Les myoclonies (Etude Sémiologique) Rev. Neurol., 86, 549.
- Kugelberg, E. en Welander, L. (1956) Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. Arch. Neurol. Psychiat., 75, 500.
- Kuhar, M., Roth, R., Aghajanian, G. (1971) Selective reduction of tryptophan hydroxylase activity in rat forebrain after midbrain raphe lesions Brain Res., 35, 167.
- Kupper (1873) Ueber klonische Krämpfe der Schlingmuskeln. Arch. Ohrenheilk., 1, 296.
- Kurtzman, N., Rogers, P. en Harter, H. (1970) Neurotoxic reaction to penicillin and carbenicillin. J. Amer. med. Ass., 214, 1320.
- Kwee, H. (1969) Objectieve tinnitus bij palatum-myoclonus en trommelvliesbewegingen. Ned. T. Geneesk., 113, 1671.
- Lafora, G. (1911) Ueber das Vorkommen amyloider Körperchen im Innern der Ganglienzellen. Virchow Arch., 205, 295.
- Laitinen, L., Toivakka, E. (1973) Clonazepam (Ro 5-4023) in the treatment of myoclonus epilepsy. Acta Neurol. Scand., 49, 72.
- Lance, J., Adams, R. (1963) The syndrome of intentionmyoclonus as a sequel tot hypoxic encephalopathy. Brain, 86, 111.
- Lance, J. (1969) Classification and treatment of myoclonus. Proc. Aust. Ass. Neurol., 6, 61.
- Landis, C., Hunt, W. (1939) The startle pattern. Farrar and Rinehart, New York.

- Langlois, M., Vercel, R., Kahlil et Bereni, R. (1963) Sur 4 cas d'intoxication collective par le bromure de méthyl. *Rev. Neurol.*, 108, 305.
- Lapresle, J., Ben Hamida, M. (1965) Correspondance somatotopique, secteur par secteur, des dégénérescences de l'olive bulbaire consécutives à des lésions limitées du noyau dentelé controlatéral. *Rev. Neurol.*, 113, 439.
- Lapresle, J. en Ben Hamida, M. (1967) Contribution à la connaissance de la voie dento-olivaire. Etude anatomique de deux cas de dégénérescence hypertrophique de l'olive bulbaire secondaire à un ramollissement limité de la calotte mésentencéphalique. *Rev. Neurol.*, 117, 574.
- Lapresle, J., Ben Hamida, M. (1970) The dentato-olivary pathway. Somatotopic relationship between the dentate nucleus and the contralateral inferior olive. *Arch. Neurol.*, 22, 135.
- Larsson, T., Sjögren, T. (1960) Essential Tremor. *Acta psychiat. Neurol. Scand.*, suppl. 144, 36,1.
- Léan de, J., Clifford Richardson, J., Hornykiewicz, O. (1976) Beneficial effects of serotonin precursors in postanoxic action myoclonus. *Neurology*, 26, 863.
- Lhermitte, J. (1919) La section totale de la moelle dorsale. Bourges: Ed. Tardy Pigelet.
- Lhermitte, J., Trelles, J. (1933) L'hypertrophie des olives bulbaires. *L'encéphale*, 27, 589.
- Lhermitte, J. en Trelles, J. (1933) L'hypertrophie des olives bulbaires dans la soi-disant pseudo-hypertrophie de l'olive bulbaire. *Rev. Neur.*, I, 495.
- Lhermitte, J. en Drouzon, J. (1937) Un nouveau cas de myoclonies du voile du palais, de la langue, des lèvres et des globes oculaires. *Rev. Neur.*, 67, 390.
- Lhermitte, J. en Sigwald, J. (1941) Myoclonies rythmées du voile, du pharynx, du larynx et du membre supérieur gauche au cours d'un syndrome latéral du bulbe. *Rev. Neur.*, 73, 81.
- Lhermitte, F., Peterfalvi, M., Marteau, R., Gazengel, J., Serdaru, M. (1971) Analyse pharmacologique d'un cas de myoclonies d'intention et d'action postanoxiques. *Rev. Neurol.*, 124, 21.
- Lhermitte, F., Talairach, J., Buser, P., Gautier, J., Bancaud, J., Gras, R., Truelle, J. (1971) Myoclonies d'intention et d'action post-anoxiques. Etude stéréotaxique et destruction du noyau ventral latéral du thalamus. *Rev. Neurol.*, 124, 5.

- Lhermitte, F., Marteau, R., Degos, C. (1972) Analyse pharmacologique d'un nouveau cas de myoclonies d'intention et d'action postanoxiques. *Rev. Neurol.*, 126, 107.
- Lieberman, J., Copack, P., Gilman, S. (1974) Cryogenic lesions in the ventrolateral nucleus and pulvinar. *Arch. Neurol.*, 30, 375.
- Lindenmulder, F. (1933) Familial myoclonia occurring in three successive generations. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 77, 489.
- Lints, C., Harvey, J. (1969) Altered sensitivity to footshock and decreased brain content of serotonin following brain lesions in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 67, 23.
- Lisi de, L. (1932) Su di un fenomeno motorio costante del sonno normale: le mioclonie ipniche fisiologiche. *Rivista di Pathologia Nervosa e Mentale*, 39,5,481. Geciteerd uit Gastaut, 1968.
- Littlejohn, W. (1949) Familial myoclonus: report of four cases with electroencephalograms. *Sth. med. J.*, 42, 404.
- Liu, C. en Chambers, W. (1958) Intraspinal sprouting of dorsal root axons. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 79, 46.
- Lloyd, D. (1970) Excitatory postsynaptic potential and monosynaptic reflex discharge of spinal motoneurons during anoxic insult. *Proc. Nat. Acad. Sciences*, 66, 626.
- Loiseau, J. (1939) Sur un cas d'encéphalopoliomyélite aiguë avec myoclonies et prédominance des paralysies au niveau de certains muscles du cou. Thèse Médecine, Paris.
- Lorentz, I., McLeod, J. (1969) Post-vaccinal sensory polyneuropathy with myoclonus. *Proc. Austr. Ass. Neurol.*, 6, 81.
- Lourie, H. (1968) Spontaneous activity of alpha motor neurons in intramedullary spinal cord tumor. *J. Neurosurg.*, 29, 573.
- Lugaresi, E., Coccagna, C., Berti Ceroni, G., Mantovani, M., Pazzaglia, P. (1968) Evolution des myoclonies au cours du sommeil. *Rev. Neur.*, 119, 186.
- Lugaresi, E., Coccagna, G., Mantovani, M., Berti Ceroni, G., Pazzaglia, P., Tassinari, C. (1970) The evolution of different types of myoclonus during sleep. *Europ. Neurol.*, 4, 321.
- Lundborg, H. (1902) Ueber die Beziehungen der Myoclonia familiaris zur Myotonia congenita. *Deutsche Zeitschr. Nervenhe.*, 22, 153.
- Luttrell, C., Bang, F. (1958) Newcastle disease encephalomyelitis in cats. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 79, 647.
- Luttrell, C., Bang, F., Luxenberg, K. (1959) Newcastle disease encephalomyelitis in cats. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 81, 285.

- Mahloudji, M., Pikielny, R. (1967) Hereditary essential myoclonus
Brain, 90, 669.
- Marie, P. en Guillain, G. (1903) Sclérose des olives bulbares.
Rev. Neurol., 11, 739.
- Marinesco, G. (1897) Sem. méd., 17, 324.
- Martin, W., Eades, C. (1970) The action of tryptamine on the dog
spinal cord and its relationship to the agonistic actions of LSD-like
psychotogens. Psychopharmacol, 17, 242
- Martin, E., Griffith, J. (1971) Myoclonic encephalopathy and neuro-
blastoma. Amer. J. Dis. Child., 122, 257.
- McCough, G., Austin, G., Liu, C., Liu C. (1958) Sprouting as a cause of
spasticity. J. Neurophysiol., 21, 205.
- Meier-Ewert, K., Schenck, E., Kuhlo, W. (1969) Klinische und neuro-
physiologische Untersuchung eines ungewöhnlichen myoklonischen
Syndroms. Dtsch Z. Nervenheilk., 196, 343.
- Messimy, R., Berdet, H., Pertuiset, B. en David, M. (1963) Myorhythmies
associées à un syndrome cérébelleux, paraissant consécutives à une
lésion des noyaux du cervelet dans deux cas, à une lésion du pédon-
cule cérébelleux supérieur dans un troisième cas.
Rev. Neur., 109, 513.
- Meyer, P. (1882) Ueber ein Fall von Ponshaemorrhagie mit secundären
Degenerationen des Schleife.
Arch. f. Psych. und Nervenkrankh., 13, 63.
- Milhorat, T., Baldwin, M., Hantman, D. (1966) Experimental epilepsy
after rostral reticular formation excision. J. Neurosurg., 24, 595
- Milhorat, T. (1967) Experimental myoclonus of thalamic origin
Arch. Neurol., 17, 365.
- Minoli, G., Tredeci, G. (1974) Levodopa in treatment of myoclonus.
Lancet II, 472.
- Minor, L. (1922) Über hereditären Tremor.
Z. ges. Neurol. Psychiat., 28, 514.
- Minor, L. (1927) Zur Kasuistik des sogenannten „essentiellen“ oder
hereditären Zittern. Z. ges. Neurol. Psychiat., 110, 204.
- Minor, L. (1936) Das erbliche Zittern. In. Handbuch der Neurologie.
Vol. 16 p. 974. Bumke-Foerster. Berlin. Springer.
- Moene, M., Cuche, M., Trillet, M., Motin, J. en Michael, D. (1969)
Problèmes diagnostiques posés par l'intoxication aigue au chloralose.
J. Méd. Lyon, 50, 1483.

- Moir, A , Eccleston, D (1968) The effects of precursor loading in the cerebral metabolism of 5-hydroxyindoles J Neurochem , 15, 1093.
- Montigny de, C., Lamarre, Y. (1973) Rhythmic activity induced by harmaline in the olivocerebello-bulbar system of the cat. Brain Res., 53, 81.
- Muller (1837) geciteerd naar Rondot, P en Ben Hamida, M (1968)
- Muskens, L. (1926) Epilepsie Springer-Verlag, Berlin
- Myers, G (1975) The therapy of myoclonus Myoclonic Seizures Ed M Charlton Excerpta medica, Amsterdam
- Mylle, G., Bogaert van, L. (1940) Etudes anatomo-cliniques de syndromes hypercinétiques complexes Mschr Psychiat. Neurol., 103, 28
- Nathanson, M. (1956) Palatal myoclonus Arch of Neurol., 75, 285.
- Nicolesco, J., Sager, O , Horner, T (1938) Reflexions à propos d'un cas de myoclonies vélo-palatines consecutives à une lesion cérébelleuse droite avec hypertrophie des cellules nerveuses de l'olive gauche. Rev. Neurol., 70, 301.
- Niechaj, A. en Harreveld van, A. (1968) Intracellular recording from cat spinal interneurons during acute asphyxiation Brain Research, 8, 54.
- Norris, F (1965) Synchronous fasciculation in motor neuron disease. Arch. Neurol., 13, 495
- Oppenheim, H. (1887) Ueber Oliven Degeneration bei Atheromatose der basalen Hirnarterien. Berliner Klinische Wochenschrift, 34, 638
- Oppenheim, H. (1889) Ueber ein bei Krankheitsprozessen in der hinteren Schadelgrube beobachtetes Symptom Neurol. Zentralblatt, 8, 132.
- Orzack, M., Branconnier, R (1973) CNS effects of Propranolol in man. Psychopharmacol , 29, 299
- Orzechowski, C (1927) De l'ataxie dysmetriques des yeux dite myoclonique (opsoclonie opsochorie) J. Psychol. Neurol., 35, 1.
- Padykula, H., Herman, E (1955) The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase J. Histochem. Cytochem., 3, 170
- Paillas, J , Sedan, R , Menanteau, A., Regis, H , Chabert, G , Tassinari C (1966) Myorhythmies squelettiques par gliome sous-thalamique Rev. Neur., 114, 281
- Patrikios, M. (1938) Sur un cas d'automatisme moteur particulier des membres superieurs après traumatisme de la moelle cervicale. Rev. Neurol., 69, 179.

- Patrikios, M. (1951) Sclérose latérale amyotrophique avec mouvement involontaire des doigts en du poignet gauches de caractère extrapyramidal. *Rev. Neurol.*, 85, 60.
- Pelmar, J. (1913) *Das Zittern*. Berlin.
- Penfield, W. en Jasper, H. (1954) *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston, Little, Brown & Co.
- Penry, J., Hoefnagel, D., van den Noort, S., Denny Brown, D. (1960) Muscle spasm and abnormal postures resulting from damage to interneurons in spinal cord. *Arch. Neurol.*, 3, 500.
- Perrelle-Aujard de la, M. (1955) Contribution à l'étude anatomoclinique du nystagmus du voile et des myorhythmies associées. Thèse de médecine. Paris.
- Peters, H., Opitz, J., Goto, L., Resse, H. (1968) The benign proximal spinal progressive muscular atrophies. *Acta Neurol. Scand.*, 44, 542.
- Politzer, A. (1862) Ueber die willkürlichen Bewegungen des Trommelfells, *Wiener Medizinal Halle*, 111, 168.
- Robb, R., Waters, G. (1970) Ophthalmic manifestations of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch. Ophthalm.*, 83, 426.
- Robertson (1969) *Proc. Aust. Ass. Neurol.*, 6, 69.
- Roger, J., Soulayrol, R., Hassoun, J. (1968) La dyssynergie cérébelleuse myoclonique. (Syndrome de Ramsay Hunt). *Rev. Neurol.*, 119, 85.
- Romero, F., Gonzalez, F., Codina, A. (1975) Methysergide and myoclonus. *Lancet*, I, 395.
- Rondot, P., Guiot, G., Arfel, G. en Derome, P. (1965) Syndrome myoclonique complexe. Etude clinique et Dérivation des Activités Thalamiques. *La semaine des hôpitaux*, 41, 457.
- Rondot, P., Ben Hamida, H. (1968) Myoclonies du voile et myoclonies squelettiques. Etude clinique et anatomique. *Revue Neurol.*, 119, 59.
- Rosen, A., Berenyi, K., Laurenceau, V. (1969) Intention myoclonus. Diazepam and phenobarbital treatment. *J. Amer. Med. Ass.*, 209, 772.
- Rosén, I., Fehling, C., Sedgwick, M., Elmqvist, D. (1977) Focal reflex epilepsy with myoclonus; electrophysiological investigation and therapeutic implications. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 42, 95.
- Ross, A., Zeman, W. (1967) Opsoclonus, occult carcinoma, and chemical pathology in dentate nuclei. *Arch. Neurol.*, 17, 546.
- Rossi, G., Brodal, A. (1956) Corticofugal fibers to the brain stem reticular formation. An experimental study in the cat. *J. Anat.*, 90, 42.

- Royet, H en Collet, J (1893) Sur une lesion systématique du cervelet et de ses dependances bulbo-protuberantielles Arch. Neurol , 26, 353.
- Rushworth, G , Lishman, W , Frevor Hughes, J , Oppenheimer, D. (1961) Intense rigidity of the arms due to isolation of motoneurons by a spinal tumor J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 24, 132
- Sagales, T., Miquel, F., Cervera, C (1977) Ocular and segmental myoclonus as a result of cerebral vascular accident of the brainstem. An electrophysiological study Electroenceph clin. Neurophysiol, 42, 289
- Savitch, E de (1936) Etude anatomique d'un cas de myoclonies vélo palatolaryngees avec nystagmus myoclonique rotatoire Journal Belge de Neurol. et Psych., 36, 291.
- Savitch, E. de, en Ley, R (1937) Myoclonies palato-pharyngo-laryngées au cours d'n neurinome de la région latérobulbaire. Rev Neur , 67, 585
- Schaeffer, K , Wieser, St (1964) Neurophysiologische Untersuchungen zur essentiellen Myoklonie Archiv. f Psychiat und Ztsch f ges Neurologie, 205, 572
- Scheibel, M , Scheibel, A. (1958) Structural substrates for integrative patterns in the brainstem reticular core In H H Jasper et al (editors), Reticular Formation of the Brain. Little, Brown & Company, Boston, 31
- Schenck, E (1965) Die Hirnnervenmyorhythmie Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie Heft 109 Springer Verlag, Berlin
- Scherrer, J (1968) Les myoclonies physiologiques de la phase paradoxale du sommeil Rev Neurol., 119, 131.
- Schulze, B (1972) Zur Frage medikamentos induzierter cerebraler Reaktionen Ein Fall von myoklonische Status unter Behandlung mit tricyclischen Antidepressiva. Nervenarzt, 43, 332
- Schwartz, (1967) Klonischer Krampf des M Tensor tympani. Arch Ohrenheilk., 2, 4
- Seeligmuller, A (1886) Ein Fall von Paramyoclonus Multiplex (Myoclonia congenita) Dtsch med Wschr , 12, 405
- Shimamura, M., Livingston, R (1963) Longitudinal conduction systems serving spinal and brain-stem co-ordination J Neurophysiol , 26, 258
- Shimamura, M , Aoki, M (1969) Effects of spino-bulbo-spinal reflex volleys on flexor motoneurons of hindlimb in the cat Brain. Res , 16, 333.

- Sicard, M. (1920) Encéphalite épidémique myoclonique ambulatoire localisée. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 44, 260.
- Sigwald, J., Raverdy, Ph. (1967) Etude clinique des tremblements. Acta Neurol. Belg., 67, 301.
- Sikes, Z. (1959) Stiff-man Syndrome. Dis. nerv. Syst., 20, 254.
- Silfverskiöld, B. (1962) Rhythmic myoclonus in three girls. Acta Neurol. Scand., 38, 45
- Simler, S., Randrianarisoa, H., Lehmann, A., Mandel, P. (1968) Effets du di-n-propylacétate sur les crises audiogènes de la souris. J. Physiol., (Paris) 60, suppl. II, 547
- Sinn, M., Schiffer, R. (1975) Die Behandlung des essentiellen Tremors mit Propranolol. Akt. neurol., 2, 37.
- Smith, J., Walsh, F. (1960) Opsoclonus ataxic conjugate movements of the eyes. Arch. Ophthalm., 64, 244
- Snyder, R., Appenzeller, O. (1971) Segmental myoclonus in meningo-myocle. Trans. Am. Neurol. Assoc., 96, 97.
- Spencer, H (1886) Pharyngeal and laryngeal nystagmus. The Lancet, II, 702 en 758.
- Spiro, A. (1970) Minipolymyoclonus. Neurology, 20, 1124.
- Swanson, P, Luttrell, C., Magladery, J. (1962) Myoclonus-a report of 67 cases and review of the literature. Medicine, 41, 339.
- Symonds, C. (1953) Nocturnal myoclonus. J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat., 16, 166.
- Tahmoush, A., Brooks, J., Keltner, J. (1972) Palatal myoclonus with abnormal ocular and extremity movements. A polygraphic study. Arch. Neurol., 27, 431.
- Tamura, K. (1972) Ipsilateral somatosensory evoked responses in man. Folia Psychiat. Neurol. Jap., 26, 83.
- Taranto, E. (1934) Le tremblement hereditaire. Paris, Redstein.
- Tarlov, I. (1967) Rigidity in man due to spinal interneuron loss. Arch. Neurol., 16, 536.
- Tenen, S. (1967) The effects of p-chlorophenylalanine, a serotonin depletor, on avoidance acquisition, pain sensitivity and related behavior in the rat. Psychopharm., 10, 204.
- Thomas, A. (1903) Recherches sur le faisceau longitudinal postérieur et la substance réticulée bulbo-protubérantielle, le faisceau central de la calotte et le faisceau de Helweg. Rev. Neurol., II, 2, 94.
- Trelles, J. (1935) Les ramollissement protubérantiels. Thèse de Médecine, Paris.

- Tielles, J. (1957) L'hypertrophie des neurones olivaires et la signification des olives. *L'Encephale*, 46, 708.
- Trelles, J. (1968) Les myoclonies velo-palatines. Considérations anatomiques et physio pathologiques *Rev. Neurol.*, 119, 165
- Truex, R (1959) Strong and Elwyn's Human neuroanatomy. The Williams and Wilkins Company, Baltimore
- Turner, P, Ogle, C. (1974) The effects of oral doses of Oxprenolol and of Propranolol on CNS function in man
J. Pharmacol. clin., 1, 256
- Turner, P. (1976) Clinical and experimental studies on man on effects on beta-blockade on the central nervous system. Ciba-Geigy Symposium „Beta-blockers and the central nervous system” St. Moritz
- Tyrer, P., Lader, M. (1973) Effects of beta adrenergic blockade with sotalol in chronic anxiety. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 14, 418
- Tyrer, P., Lader, M. (1974) Physiological and psychological effects of propranolol and diazepam in induced anxiety
Brit J. clin Pharmacol., 1, 379
- Unverricht, H (1895) Ueber familiäre Myoclonie.
Deutsche Zeitschr. Nerven., 7, 32
- Urechia, C, Simionescu, G (1946) Myoclonies rythmiques congenitales
Rev. Neurol., 78, 619
- Vanasse, M, Bedard, P., Andermann, F (1976) Shuddering attacks in children a early clinical manifestation of essential tremor
Neurology, 26, 1027.
- Vuia, O., Stoica, I, Marcutiu, V., Alexianu, M. (1969) Myorhythmies squelettiques par lésion du noyau dentelé et du pedoncule cérébelleux supérieur en conditions de décortication *Rev. Neurol.*, 120, 97.
- Waldinger, C. en Berg, R. (1963) Signs of pyridoxine dependency manifest at birth in siblings. *Pediatrics*, 32, 161.
- Wear, D., Rapp, F (1971) Latent measles virus infection of the hamsted central nervous system *J Immunol.*, 107, 1593
- Weingarten, K. (1957) Die myoklonischen Syndrome. Verlag für medizinische Wissenschaften Wilhelm Maudrich, Wien-Bonn-Bern.
- Wendland, K. (1968) Myoklonien nach Gaben von Carbamazepin
Nervenarzt, 39, 231
- Wise, C, Berger, B., Stein, L. (1972) Benzodiazepines. anxiety-reducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain.
Science, 177, 180

- Woert van, M., Sethy, V. (1975) Therapy of intention myoclonus with L-5-hydroxytryptophan and a peripheral decarboxylase inhibitor, MK 486. *Neurology*, 25, 135.
- Woert van, M., Rosenbaum, D., Howieson, J., Bowers, M. (1977) Long-term therapy of myoclonus and other neurologic disorders with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *N. Engl. J. Med.*, 296, 70.
- Yap, C., Mayo, C., Barron, K. (1968) Ocular bobbing in palatal myoclonus. *Arch. Neurol.*, 18, 304.
- Zbinden, G. en Randall, L. (1967) Pharmacology of benzodiazepines: laboratory and clinical correlations. *Advanc. Pharmacol.*, 5, 213.
- Zuckermann, E., Glaser, G. (1972) Urea-induced myoclonic seizures. *Arch. Neurol.*, 27, 14.
- XVIII Réunion Neurologique Internationale, 1952.
 Krebs Ed: (1952) Les myoclonies. *Revue Neurol.*, 86: 549.
 Lefevre, J., Scherrer, J. (1952) Renseignements fournis par l'électromyographie dans l'étude des mouvements anormaux, *Revue Neurol.*, 86: 584.
 Gastaut, H., Rémond, A. (1952) Etude électroencéphalographique des myoclonies. *Revue Neurol.*, 86: 596.
- XXVIII Réunion Neurologique Internationale, 1968.
 Les myoclonies *Revue Neurol.*, 199: 1.

C. W. G. M. Frenken werd geboren te Ell in 1941. Aldaar bezocht hij ook de lagere school. De gymnasiale vorming werd genoten op het Bisschoppelijk College St. Jozef te Weert. Na het eindexamen gymnasium in 1960, studeerde hij aan de medische faculteit van de Katholieke Universiteit te Nijmegen. Het kandidaatsexamen werd afgelegd in 1963. Na een onderbreking van de studie in verband met het vicepraesidiaat van de toen nog Senatus Illustrissimus Studiosorum Noviomagensium en van de lustrumcommissie van het Nijmeegsch Studenten Corps en tenslotte een bestuursfunctie in de Nijmeegse Studenten Vereniging Diogenes, werden in 1966, 1967 en 1968 het doctoraal-, semi-arts- en artsexamen afgelegd. Als reserve-officier was hij aanwezig op de Militaire School voor Hygiëne en Preventieve Geneeskunde. De opleiding tot zenuwarts, begonnen in het St. Elisabeth-ziekenhuis te Tilburg met als opleider dr. B. P. M. Schulte, werd voltooid in de neurologische en psychiatrische klinieken van het St. Radboud-ziekenhuis te Nijmegen. De opleiders waren prof. dr. J. J. G. Prick en prof. dr. S. J. Nydam. De stage neurochirurgie werd gevoegd bij dr. M. P. A. M. de Grood en dr. T. A. Lie te Tilburg, terwijl de opleiding klinische neurofysiologie genoten werd in Nijmegen en Tilburg met als opleiders dr. S. L. H. Notermans, P. J. H. Bernsen en J. H. van Luyk. In 1975 werd hij ingeschreven in het Specialisten Register. Na een periode als chef de clinique is hij vanaf juli 1976 werkzaam als neuroloog in associatief verband met J. H. van Luyk, dr. B. P. M. Schulte en A. C. M. Leyten in het St. Elisabeth- en Maria-ziekenhuis te Tilburg.

STELLINGEN

I

Het centrale thema van een existentieel antropologische neurofysiologie wordt gevormd door de verhouding van de natuurwetenschappelijke kennis van een lichaam tot de ervaringen omtrent iemands lichaam.

Buytendijk, F. (1965) Prolegomena van een antropologische fysiologie. Het Spectrum N.V., Utrecht.

II

Bij patiënten met tekenen van intermitterende cerebrovasculaire insufficiëntie van één hemisfeer en met bilaterale stenosen ter plaatse van de carotisbifurcaties, dient endarteriectomie primair uitgevoerd te worden aan de symptomatische zijde, ook wanneer de stenose aan de niet symptomatische zijde het meest is voortgeschreden.

Fields, W (1973) Selection of stroke patients for arterial reconstructive surgery. Amer. J. of Surg., 125,527

III

Tijdens alle opeenvolgende fasen van endarteriectomie van de arteria carotis interna en/of communis zijn continue registratie en beoordeling van het electroencephalogram noodzakelijk.

IV

Acetosal vermindert via het mechanisme van trombocyten-aggregatieremming op beduidende wijze het optreden van „transient ischemic attacks” bij patiënten met atherosclerotische plaques in de extracraniale uit de aortaboog ontspringende cerebropetale vaten.

Fields, W., Lemak, N. (1976) Platelet suppressive therapy in cerebral ischemia. Eighth Salzburg Conference on Cerebrovascular Disease.

V

Intact vaatendotheel oefent een anti-aggregerende werking uit op trombocyten.

Marx, J. (1977) Blood clotting. the role of the prostaglandins. Science, 196,1072

VI

Een operatie wegens een sacculair aneurysma van de circulus Willisii geschiedt met het minste risico in de tweede week na de (sub)arachnoidale bloeding.

Bjorksten af, G. (1973) The timing of aneurysm operations. J. Neurol. Sc., 17,11.

VII

De ontdekking door Hans Berger van het electroencephalogram bij de mens (1924) vloeit logisch voort uit zijn jarenlange systematische pogingen een parameter voor de „psychische energie” (P-Energie) te vinden.

VIII

Van de werking van alpha-sympathicolytica op het gebied van trigonum en blaashals kan in de kliniek met goed resultaat gebruik gemaakt worden bij de behandeling van sommige funktionele blaasontledigingsstoornissen.

Krane, R. Olsson, C. (1973) Phenoxybenzamine in neurogenic bladder dysfunction. Journ. of Urology, 110,650.

IX

Het is van essentieel belang voor de therapie van meningitis om bij het optreden van dit ziektebeeld zo snel mogelijk over betrouwbare informatie te beschikken betreffende het al of niet aanwezig zijn van alcoholisme.

X

Het zou overweging verdienen een stage poliklinische psychiatrie voor alle assistenten in opleiding, voor welk specialisme dan ook, verplicht te stellen.

XI

Het opnemen van de assistent geneeskundigen in de zogenaamde collectieve arbeidsovereenkomst (CAO) voor het ziekenhuiswezen, heeft voor de patienten, de opleidingen, de opleiders en uiteindelijk ook voor de assistenten alleen maar nadelen.

XII

Het feit, dat leerlingen van het voorbereidend wetenschappelijk onderwijs slechts zeven vakken in hun eindexamenpakket kunnen opnemen, betekent een ernstige verarming van dat voorbereidend wetenschappelijk onderwijs en vormt een gevaar voor de beoefening van de wetenschap in Nederland.

XIII

Het drinken van rode wijn is microbiologisch zinvol, druivensap drinken is in dit opzicht echter beter.

Science, (1977) 196 1074

XIV

Het leunen over en steunen op het bed van de opgenomen patient door deelnemers aan klinische visites, is een aantasting van zijn steeds te respecteren territorium.

XV

Un grand vin, c'est l'association incontestable des facteurs naturels et des facteurs humains.

